

**Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung 1
— Medizinische Klinik und Poliklinik —
des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
(Schilddrüsenforschungsgruppe)
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ernst-Otto Riecken**

**Untersuchungen zur Optimierung der
Suppressionsbehandlung mit L-Thyroxin bei
Struma, Hypothyreose und Athyreose;
Beziehung zur Nüchterneinnahme, zum Alter
und der vorhandenen Parenchymmasse**

**Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Ursela Neumann
aus Dillenburg-DONSBACH**

1903



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung 1
- Medizinische Klinik und Poliklinik -
des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
(Schilddrüsenforschungsgruppe)
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. Ernst-Otto Riecken

Untersuchungen zur Optimierung der Suppressionsbehandlung
mit L-Thyroxin bei Struma, Hypothyreose und Athyreose;
Beziehung zur Nüchterneinnahme, zum Alter und der
vorhandenen Parenchymmasse

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ursela Neumann
aus Dillenburg - DONSBACH

Referent: Privat-Dozent Dr. med. Klaus-Werner Wenzel

Koreferent: Prof. Dr. med. Peter Freyschmidt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19.9.1983

An dieser Stelle möchte ich Herrn Privat-Dozent
Dr.med. Klaus-Werner Wenzel

für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit, für
seine Ratschläge und seine stetige Hilfsbereitschaft meinen
Dank aussprechen.

	Seite
1. Einleitung	9
2. Physiologische Grundlagen der Schilddrüsenfunktion	11
2.1 Hormonsynthese und Sekretion	12
2.2 Regulation der Schilddrüsenfunktion	13
2.3. Transport der Schilddrüsenhormone im Blut	16
3. Patientenauswahl, Untersuchungsmethoden und Behandlungsplan	17
3.1 Patientenauswahl	17
3.1.1. Struma diffusa	18
3.1.2. Struma nodosa	18
3.1.3. Zustand nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms	19
3.1.4. Primäre Hypothyreose	19
3.2. Untersuchungsmethoden	20
3.2.1. Klinische Untersuchung	20
3.2.2. Biochemische Untersuchung	21
3.2.2.1. In vitro Untersuchungen	21
3.2.2.1.1. Gesamt T_4 -Bestimmung im Serum	21
3.2.2.1.1.1. Radioimmunologische Bestimmung des Gesamt- T_4	22
3.2.2.1.2. Bestimmung des Gesamttrijodthyronins im Serum	22
3.2.2.1.3. Bestimmung der Bindungskapazität für T_3	23
3.2.2.1.4. Bestimmung des Index für freies Thyroxin	23
3.2.2.1.5. Radiologische Bestimmung des TSH im Serum TSH-RIA und TRH-Test	24
3.2.2.2. In vivo Untersuchungen	25
3.2.2.2.1. Scanner	26
3.2.2.2.2. Gamma-Kamera	27
3.2.2.2.3. Schilddrüsenzytologie - Feinnadelbiopsie	27

3.3.	Behandlungsplan	29
4.	Untersuchungsergebnisse	31
4.1.	Gruppe I - Struma diffusa	31
4.1.1.	Befunde der Erst-Untersuchung	31
4.1.2.	Kontrolle der Medikamenteneinnahme	32
4.1.3.	L-Thyroxin-Bedarf	33
4.1.4.	Therapieerfolg	35
4.1.5.	Verhalten von T_4 , T_3 und FT_4 -Index unter LT_4 -Therapie	36
4.2.	Gruppe II - Struma nodosa	40
4.2.1.	Befunde der Erst-Untersuchung	40
4.2.2.	Kontrolle der Medikamenteneinnahme	41
4.2.3.	L-Thyroxin-Bedarf	41
4.2.4.	Therapieerfolg	44
4.2.5.	Verhalten von T_4 , T_3 und FT_4 -Index unter LT_4 -Therapie	45
4.3.	Gruppe III - Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schild- drüsenkarzinoms	47
4.3.1.	Befunde der Erst-Untersuchung	47
4.3.2.	Kontrolle der Medikamenteneinnahme	48
4.3.3.	L-Thyroxin-Bedarf	48
4.3.4.	Therapieerfolg	50
4.3.5.	Verhalten von T_4 , T_3 und FT_4 -Index unter LT_4 -Therapie	50
4.4.	Gruppe IV - Hypothyreose	53
4.4.1.	Befunde der Erst-Untersuchung	53
4.4.2.	Kontrolle der Medikamenteneinnahme	54
4.4.3.	L-Thyroxinbedarf	55
4.4.4.	Therapieerfolg	59
4.4.5.	Verhalten von T_4 , T_3 und FT_4 -Index unter LT_4 -Therapie	60

	Seite
4.5.	Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse 65
5.	Diskussion 69
5.1.	Medikamentenauswahl 69
5.2.	Einnahmemodus von L-Thyroxin 72
5.3.	L-Thyroxin-Bedarf in Abhängigkeit vom vorhandenen Schilddrüsen-Parenchym 74
5.3.1.	LT ₄ -Bedarf bei Patienten mit euthyreoter Struma 75
5.3.2.	LT ₄ -Bedarf bei Patienten nach Thyreoidektomie 77
5.3.3.	LT ₄ -Bedarf bei Patienten mit Hypothyreose 78
5.4.	LT ₄ -Bedarf in Abhängigkeit vom Lebensalter 82
5.5.	LT ₄ -Bedarf in Abhängigkeit vom Einnahmemodus 84
5.6.	Schilddrüsenhormon-Konzentrationen im Serum während L-Thyroxin-Medikation 86
5.6.1.	T ₄ -Konzentration 86
5.6.2.	T ₃ -Konzentration 87
5.7.	Therapiekontrolle 90
5.8.	Therapieerfolg 93
6.	Zusammenfassung 97
7.	Literaturübersicht 98

1. Einleitung

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Problem der Optimierung der Schilddrüsenhormonbehandlung bei unterschiedlichen Schilddrüsenstörungen. Dabei zeichnet sich in den letzten Jahren eine deutliche Überlegenheit der L-Thyroxin-Monotherapie gegenüber einer Therapie mit T_4/T_3 Kombinationspräparaten oder einer Trijodthyronin-Therapie ab.

Bedingt durch neuere Erkenntnisse über die physiologischen Abläufe der Hormonkonversion von T_4 zu T_3 und der verbesserten Untersuchungstechniken zur Beurteilung einer ausreichenden Substitutions- bzw. Suppressionstherapie, liegen die heute empfohlenen L-Thyroxin-Tagesdosen deutlich unter den früher empfohlenen Dosen von 200-400 $\mu\text{g}/\text{d}$ (Literatur bei STOCK, 1974 und EVERED, 1973). Ungeachtet dieser Kenntnisse, werden weiterhin sehr unterschiedliche Angaben über den täglichen L-Thyroxin-Bedarf gemacht. Die empfohlenen L-Thyroxin-Dosen zur Strumabehandlung schwanken zwischen 50 und 300 $\mu\text{g}/\text{d}$ (DOEPP, 1978; SCHMIDT, 1980); bei Hypothyreose werden L-Thyroxindosen von 50 bis 200 $\mu\text{g}/\text{d}$ angegeben (PFANNENSTIEL, 1981; EVERED, 1973; STOCK, 1974; ROSENBAUM, 1982). Die empfohlenen L-Thyroxin-Dosen für Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms liegen mit 200 bis 400 $\mu\text{g}/\text{d}$ am höchsten (HOFFMAN, 1977; PFANNENSTIEL, 1980; SCHMIDT, 1980).

Die Ergebnisse der einzelnen Autoren lassen sich häufig wegen unzureichender Angaben über die Patienten, der Verwendung verschiedener L-Thyroxin-Präparate und unterschiedlicher Beurteilungskriterien nicht gültig miteinander vergleichen.

Die Intention der vorliegenden Untersuchung war es, alle Faktoren zu berücksichtigen, die die Höhe der zur Suppression der TSH-Sekretion notwendigen L-Thyroxin-Menge beeinflussen könnten, um so eine allgemeingültige Aussage über den L-Thyroxin-Bedarf bei den verschiedenen Schilddrüsenstörungen machen zu können.



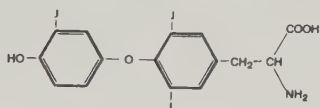
Aus diesem Grund erfolgte eine exakte Einteilung der 278 untersuchten Patienten nach der Art ihrer Schilddrüsenstörung in vier Gruppen (Struma diffusa 100 Patienten, Struma nodosa 100 P., Zustand nach Thyreoidektomie 45 P., primäre Hypothyreose 33 P.).

Um vergleichbare Resorptionsverhältnisse herzustellen, erhielten alle Patienten ein auf Maisstärke-Basis hergestelltes L-Thyroxin-Präparat der Firma HENNING nach einem identischen Behandlungsschema. Zwecks Vergleich wurde bei allen Patienten, einschließlich denen mit einer Hypothyreose eine Suppressions-therapie durchgeführt. Ein besonderes Interesse galt der Frage, ob durch die Einnahme des Medikamentes aufnüchternen Magen, der L-Thyroxin-Bedarf zur Suppression der TSH-Sekretion signifikant verringert werden kann.

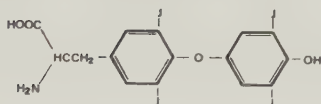
Als Kriterium einer adäquaten Suppressionstherapie wurde das Ausbleiben einer TSH-Sekretion auf TRH-Stimulation angesehen.

2. Physiologische Grundlagen der Schilddrüsenfunktion

Die normale Funktion der Schilddrüse umfaßt die Synthese und Sekretion der metabolisch aktiven Hormone Trijodthyronin (T_3) und Tetrajodthyronin bzw. Thyroxin (T_4) (Abb. 1).



Trijodthyronin (T_3)



Tetrajodthyronin bzw. Thyroxin (T_4)

Eine qualitativ und quantitativ ausreichende Hormonsynthese ist abhängig von einer, den Bedarf deckenden Jod-Aufnahme (100-200 $\mu\text{g}/\text{d}$) aus Nahrungsmitteln, Trinkwasser oder Medikamenten durch die Schilddrüse.

2.1. Hormonsynthese und Sekretion

Die Prozesse, die an der Synthese und Sekretion des aktiven Schilddrüsenhormons beteiligt sind, können in vier aufeinanderfolgende Schritte unterteilt werden.

1. Die Jodidaufnahme aus dem Plasma in die Schilddrüse. Sie erfolgt gegen ein Konzentrationsgefälle.
2. Jodid wird in den Epithelzellen der Schilddrüsenfollikel durch eine Jodid-Peroxidase zu Jod oxidiert und dann in den Tyrosylrest des Thyreoglobulins eingebaut. Unter normalen Bedingungen werden so gleiche Teile von Monojodthyrosin (MIT) und Dijodthyrosin (DIT) gebildet. Bei Jodmangel entsteht jedoch vorzugsweise MIT. Da durch die Koppelung von je einem Molekül MIT und DIT Trijodthyronin (T_3), durch Koppelung von zwei Molekülen DIT Tetrajodthyronin (Thyroxin, T_4) entsteht, wird bei Jodmangel vermehrt T_3 gebildet. Der Thyronin-Thyreoglobulin-Komplex stellt die Speicherform des Schilddrüsenhormons dar.
3. Durch lysosomale, proteolytische Enzyme werden T_3 und T_4 aus ihrer Thyreoglobulinbindung gelöst.
4. Freisetzung von T_3 und T_4 ins Blut.
Die normale Schilddrüse sezerniert täglich ca. 90 μg Thyroxin und ca. 10 μg Trijodthyronin (CHOPRA, 1976). Dabei ist zu beachten, daß die Schilddrüse der einzige Bildungsort für endogenes T_4 ist, während der Hauptanteil (ca. 90%) (BRAVERMANN, 1970) des T_3 durch eine periphere Konversion aus T_4 entsteht. Thyroxin kann somit auch als eine Art "Prohormon" (SURKS, 1973; OPPENHEIMER, 1973; WENZEL, 1974) des Trijodthyronins bezeichnet werden.

2.2. Regulation der Schilddrüsenfunktion

Die dem Stoffwechsel zur Verfügung stehende Hormonmenge und ihr Umsatz werden von Hypothalamus und HVL reguliert. Die Schilddrüse ist also in einen Regelkreis integriert, der die Aufgabe hat Synthese und Sekretion des Schilddrüsenhormons auf den Bedarf des Stoffwechsels abzustimmen (Abb. 2).

Im Hypothalamus wird ein sogenanntes Thyreotropin releasing Hormon (TRH) synthetisiert, welches den Hypophysenvorderlappen zur Freisetzung von Thyreotropin oder Thyroid-Stimulating-Hormon (TSH) veranlaßt.

Die Wirkung des TRH wird durch den Grad der Schilddrüsenhormonkonzentration innerhalb der Hypophyse bestimmt, der eng mit der Konzentration der freien Schilddrüsenhormone im Blut zusammenhängt.

Jüngere Forschungen weisen daraufhin, daß die TSH-Sekretion weitgehend durch die intrahypophysäre Konversion von T_4 zu T_3 reguliert wird (KOUTRAS, 1981; LARSEN, 1982). Diskutiert wurde auch, ob T_4 und T_3 ein sogenanntes "Hemmprotein" bilden und dadurch die hypophysäre TSH-Freisetzung inhibieren (v.z. MÜHLEN, 1973). Ob und auf welche Weise die Konzentration der freien Schilddrüsenhormone einen Einfluß auf die TRH-Sekretion haben ist noch unklar (INGBAR, 1980).

Das von der Hypophyse gebildete thyreotrope Hormon (TSH) stimuliert alle Schritte der Hormonsynthese und -sekretion in der Schilddrüse. Durch noch nicht eindeutig geklärte Mechanismen kommt es unter dem Einfluß von TSH zu einem Wachstum der Thyreoidea (HÜFNER/KONRAD, 1981) und zu einer vermehrten Vaskularisierung des Schilddrüsenorgans.

Regelkreis der Hormonsekretion

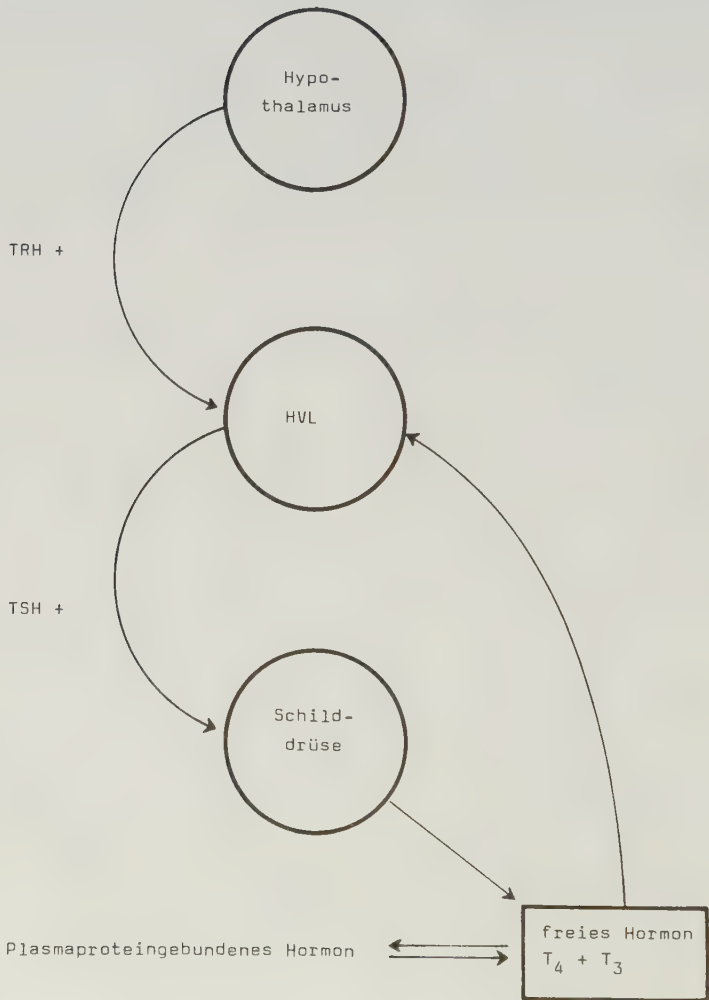


Abb. 2

Der Normalbereich für den basalen TSH-Spiegel liegt zwischen $<0,4$ und $4,5 \mu\text{E/ml}$. Bei der primären Hypothyreose kann der TSH-Wert um das mehr als 10fache ansteigen, während bei der Hyperthyreose der TSH-Spiegel TRH-refraktär supprimiert wird.

Ist es einmal durch Rezeptorenbesetzung oder durch "Hemmproteinsynthese" zu einer Überschreitung der thyreotropen Hemmschwelle und damit zur Inhibition der hypophysären TSH-Ausschüttung gekommen, so kann auch durch relativ große exogen verabfolgte TRH-Mengen keine meßbare TSH-Freisetzung erzielt werden.

Diese Erkenntnis bildet die Grundlage des TRH-Tests, der als einer der empfindlichsten Parameter in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik angesehen wird (v.z. MÜHLEN, 1973).

2.3. Transport der Schilddrüsenhormone im Blut

Die Schilddrüsenhormone T_4 und T_3 liegen im zirkulierenden Blut größtenteils an Trägerproteine gebunden vor. Ihre Affinität zu dem thyroxinbindenden Globulin (TBG) ist mit ca. 60% am größten. Es folgt das thyroxinbindende Präalbumin (TBPA) mit ca. 30% und mit ca. 10% das thyroxinbindende Albumin (TBA).

Normalerweise liegt das Verhältnis vom gebundenen zum freien Hormonanteil von Thyroxin bei 99,95% zu 0,05% und von Trijodthyronin bei 99,7% zu 0,3%. Hierbei ist wichtig, daß nur die freien ungebundenen Hormonanteile metabolisch wirksam sind.

Das Bindungsverhältnis zwischen Schilddrüsenhormon und Transportprotein kann durch 2 Faktoren gestört sein:

1. Durch Veränderung der TBG-Konzentration (Schwangerschaft oder Östrogen- oder Cortisontherapie bewirken einen Anstieg, Androgen- oder Cortisontherapie ein Absinken).
2. Durch eine Veränderung der Schilddrüsenhormonkonzentration im Blut. (Bei der Hyperthyreose kommt es zu einer vermehrten, bei der Hypothyreose zu einer verminderten Bindung der Schilddrüsenhormone an die Transportproteine).

Das Verhältnis von freiem zum gebundenen Anteil der Schilddrüsenhormone läßt sich durch den sog. "Hamolsky-Test" oder "In-vitro T_3 Test" messen (siehe 3.2.2.1.3.).

Obwohl T_3 nur etwa 1% der entsprechenden im zirkulierenden Blut vorhandenen T_4 -Menge ausmacht, sprechen die heute vorliegenden Erkenntnisse dafür, daß es die wirksamere Komponente ist. T_3 ist schwächer an die Transportproteine gebunden und wird somit schneller freigesetzt und dringt etwa 20mal rascher in die Zelle ein als T_4 . Die Halbwertszeit von T_4 beträgt etwa 190 Stunden, die von T_3 ca. 19 Stunden (WENZEL, 1974).

3.1. Patientenauswahl

Die Studie stellt eine retrospektive Untersuchung über 278 Patienten dar, die in der Zeit von 1977-1981 in einer auf Schilddrüsenerkrankheiten spezialisierten internistischen Facharztpraxis behandelt wurden.

Es erfolgte eine Unterteilung der Patienten in vier Gruppen:

- I. Patienten mit einer Struma diffusa
- II. Patienten mit einer Struma nodosa
- III. Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms
- IV. Patienten mit primärer Hypothyreose in der ausgeprägten Form des sog. Myxödems

Die ersten beiden Gruppen umfassen Patienten mit einer euthyreoten Struma. Definitionsgemäß handelt es sich hier um vergrößerte, nicht hyperthyreote Schilddrüsen, die weder Entzündungszeichen noch Malignitätskriterien aufweisen.

Die Strumen werden nach Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation in folgende Stadien eingeteilt:

Stadium 0	keine Struma
Stadium I	tastbare Struma, nur bei zurückgebeugtem Hals sichtbar
Stadium II	sichtbare und tastbare Struma bei normaler Kopfhaltung
Stadium III	sehr große Struma, schon auf Distanz sichtbar

3.1.1. Gruppe I - Patienten mit einer Struma diffusa

Diese Gruppe umfaßt 100 Patienten (93 w : 7 m) im Alter von 16-69 Jahren.

Aufnahme in die Gruppe fanden Patienten mit einer Struma, die weder knotige Veränderungen zeigte noch im Szintigramm Aktivitätsabweichungen im Sinne von heißen oder kalten Bezirken aufwiesen, und bei denen die biochemischen Untersuchungen eine euthyreote Stoffwechsellage bestätigten.

Patienten, die jünger als 16 Jahre waren, wurden nicht berücksichtigt.

3.1.2. Gruppe II - Patienten mit einer Struma nodosa

In der Gruppe II wurden 100 Patienten (87 w : 13 m) im Alter von 17-79 Jahren erfaßt.

Aufnahme fanden Patienten mit knotig veränderter Struma. Sogenannt "kalte Bezirke" im Szintigramm wurden mittels Feinnadelbiopsie zytologisch untersucht. In die Untersuchung wurden nur solche Patienten aufgenommen, bei denen sich die "kalten Bezirke" als benigne, regressive Veränderungen im Sinne von Fibrosierung, Hyalinisierung oder Verkalkung erwiesen oder bei denen auf Grund der Zytologie eine chronische Thyreoiditis angenommen werden konnte.

Nicht aufgenommen wurden Patienten mit benignen, regressiven Veränderungen im Sinne von Blutungen oder Zysten, sowie alle Patienten mit malignomverdächtigen Befunden.

Autonomien waren durch quantitatives Suppressionsstudium mittels Gamma-Kamera ausgeschlossen worden. Alle Patienten wiesen eine euthyreote Stoffwechsellage auf.

3.1.3. Gruppe III - Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms

Aufnahme in diese Gruppe fanden 45 Patienten (36 w : 9 m) bei denen wegen eines Schilddrüsenkarzinoms eine Thyreoidektomie und anschließend mindestens eine ablativ Radiojodtherapie durchgeführt worden war.

Der Ausschluß einer Schilddrüsenrestaktivität oder jodspeichernder Metastasen erfolgte mittels Ganzkörperszintigramm.

Zum Zeitpunkt der Therapiekontrolle lag bei keinem Patienten ein Anhalt für Metastasenbildung oder nuklid-speicherndes Restparenchym vor.

3.1.4. Gruppe IV - Primäre Hypothyreose

Diese Gruppe bestand aus 33 Patienten (30 w : 3 m), bei denen die Symptome einer Hypothyreose spontan aufgetreten waren.

Unberücksichtigt blieben Hypothyreosen, die postoperativ, postmedikamentös oder im Anschluß an eine Radiojodtherapie auftraten.

Die klinische Diagnose wurde durch extrem erniedrigte Serum T_4 -Werte, stark erhöhte basale TSH-Werte und durch den TRH-Test bestätigt.

Ergänzend wurden Thyreoglobulin-Antikörper im Serum bestimmt, ein Szintigramm und gegebenenfalls auch eine zytologische Untersuchung durchgeführt.

3.2. Untersuchungsmethoden

3.2.1. Klinische Untersuchung

Bei Erstvorstellung wurden alle Patienten einer gründlichen Anamneseerhebung und einer körperlichen Untersuchung unterzogen.

Die Anamneseerhebung richtete sich speziell auf:

1. die Familienanamnese (F.A.):

Struma diffusa: 64 Patienten mit positiver F.A. = 64%

Struma nodosa: 38 Patienten mit pos. F.A. = 38%

Hypothyreose: 4 Patienten mit positiver F.A. = 12%

2. allgemeine Beschwerden wie:

Temperaturempfinden, Schlafstörungen, Darmmotilität, Verhalten des Körpergewichtes, Nervosität, Unruhe, Angstzustände, Lethargie, Herzrasen oder -stolpern, Haarausfall und Hautveränderungen.

3. Beschwerden im Halsbereich wie:

Schmerzen, Enge- oder Druckgefühl, Heiserkeit, Zunahme des Halsumfanges, Atemnot, Schluckbeschwerden.

4. Medikamentenanamnese:

Frage nach östrogenhaltigen Präparaten, Testosteron, Antiepileptika, Lithium, Salizylaten, Phenylbutazon usw.

Die körperliche Untersuchung erstreckte sich auf die Messung des Halsumfanges, der Pulsfrequenz, die Beurteilung der Hautbeschaffenheit und der eventuellen Feststellung eines Tremors.

Der Therapieerfolg wurde kontrolliert durch Erfragen des subjektiven Befindens des Patienten und Beobachtung des Körpergewichtes und des Halsumfanges.

3.2.2. Biochemische Untersuchung

Eine objektive, korrekte Beurteilung des Funktionszustandes der Schilddrüse ist allerdings nur durch biochemische Untersuchungen möglich.

So wurden folgende Untersuchungen angeschlossen: Vor Therapiebeginn wurde bei allen Patienten ein T_4 -RIA und ein TSH-RIA veranlaßt und von allen ein Schilddrüsenzintigramm erstellt.

Bei Patienten mit nodöser Struma wurde die Gamma-Kamera zum Ausschluß autonomer Bezirke eingesetzt. Sog. "kalte Bezirke" wurden mittels Feinnadelbiopsie zytologisch untersucht.

Bei Hypothyreose wurden außerdem die Thyreoglobulin-Antikörper im Serum bestimmt, um die in der Regel zugrunde liegende chronische Autoimmunthyreoiditis beurteilen zu können.

Die biochemische Therapiekontrolle umfaßte Hormonbestimmungen durch T_4 -RIA, T_3 -RIA, FT_4 -Index Bestimmung sowie den TRH-Test.

3.2.2.1. "In-Vitro"-Untersuchungen

3.2.2.1.1. Gesamt T_4 -Bestimmung im Serum

Zur direkten Thyroxinbestimmung steht seit 1964 (MURPHY/PAT-TEE) die sog. "kompetitive Proteinbindungsanalyse" (CPBA) zur Verfügung, die in den letzten Jahren durch die Einführung des Radioimmunassays (CHOPRA/MITSUMA, 1972) eine gleichwertige, weniger störungsanfälligere Methode verdrängt worden ist.

3.2.2.1.1. Radioimmunologische Bestimmung des Gesamt T_4 (T_4 -RIA)

Der Radioimmunassay beruht auf einer spezifischen Antigen-Antikörperreaktion, wobei markiertes und unmarkiertes Antigen um die Bindung an den Antikörper konkurrieren. Bei dem modernen Verfahren wird das Patientenserum einem Ansatz, bestehend aus einer konstanten Menge radioaktiv markiertem Antigen (T_4) und einer konstanten Antikörpermenge (speziell gegen T_4 gerichtet), zugegeben und inkubiert. Nach Ablauf der Antigen-Antikörperreaktion erfolgt eine Trennung des gebundenen und des ungebundenen radioaktiv markierten T_4 z.B. durch einen Ionenaustauscher oder eine Doppelantikörper-Festkörpertechnik. Anschließend wird die Aktivität der antikörpergebundenen oder der freien Fraktion gemessen und der T_4 -Gehalt des Patientenserums durch Vergleich mit einer Standardkurve ermittelt.

Der Vorteil dieser Methode besteht in der hohen Sensitivität und in der Möglichkeit der Automatisierung. In der vorliegenden Untersuchung wurden zur Gesamt T_4 -Bestimmung das T_4 -RIA-Besteck der Firma CORNING verwendet.

Die Normalwerte liegen zwischen 58-160 nmol/l.

3.2.2.1.2. Bestimmung des Gesamttrijodthyronins im Serum (T_3 -RIA)

Der Gesamttrijodthyroninspiegel im Serum wird nach dem gleichen Prinzip wie der des T_4 ermittelt. Das aus dem Patientenserum extrahierte Trijodthyronin wird mit radioaktiv markiertem T_3 versetzt und mit einem gegen T_3 gerichteten Antikörper inkubiert. Bei den vorliegenden Untersuchungen wurde T_3 -RIA-HENNING verwendet.

Die Normalwerte liegen im Bereich zwischen 1,20-3,40 nmol/l.

3.2.2.1.3. Bestimmung der Bindungskapazität für T_3
(T_3 -Uptake-Test, RT_3U = Resin T_3 Uptake, Hamolsky-Test)

Durch den Hamolsky-Test läßt sich das Verhältnis von freiem zu gebundenem Schilddrüsenhormon indirekt messen. Die Transportproteine des Serums haben eine begrenzte Bindungskapazität für Schilddrüsenhormone. Diese Bindungskapazität wird bei der Hyperthyreose weitgehend und bei der Hypothyreose kaum genutzt. Setzt man dem Patientenserum eine definierte Menge radioaktiv markiertes T_3 zu, so wird das markierte T_3 bis zur Sättigung der Bindungskapazität an das Transportprotein gebunden.

Durch Kunstharz oder andere Trennverfahren wird der nicht fixierte radioaktive T_3 -Anteil absorbiert und aus der Probe entfernt. Die gebundene Radioaktivität wird gemessen und in % der Ausgangsaktivität angegeben.

Der Hamolsky-Test stellt eine wichtige Ergänzung der direkten Bestimmung der Gesamtfraction der Schilddrüsenhormone dar, da es durch Mengenänderung der Trägerproteine im Serum zu einer entgegengesetzten Verschiebung von Gesamt-Trijodthyronin bzw. Gesamt-Thyroxinspiegel und der Bindungskapazität für T_3 kommt.

3.2.2.1.4. Bestimmung des Index für freies Thyroxin
(FT_4 -Index)

Der FT_4 -Index ist ein rechnerisch ermittelter Wert und stellt das Produkt aus der Gesamt- T_4 -Konzentration und der Bindungskapazität für T_3 dar.

Eine Änderung des freien, ungebundenen T_4 bewirkt eine direkte Veränderung des FT_4 -Indexes. Er stellt also ein indirektes Maß für das freie Thyroxin dar.

Die Veränderung der schilddrüsenhormonbindenden Proteine bewirkt zwar eine reziproke Verschiebung des Gesamt- T_4 -Spiegels und der Bindungskapazität für T_3 , aber der FT_4 -Index wird dadurch nicht beeinflusst.

Somit bietet der FT_4 -Index den Vorteil einer weitgehend diagnostischen Treffsicherheit auch bei Änderung des Gehaltes an thyroxinbindendem Protein (TBG). Eine gute Korrelation des FT_4 -Index zu direkten Messungen des freien T_4 wurde mehrfach bestätigt.

Der FT_4 -Index spiegelt das tatsächliche aktuelle Schilddrüsenhormon-Angebot in der Peripherie wider.

3.2.2.1.5. Radioimmunologische Bestimmung des TSH im Serum TSH-RIA und TRH-Test

Durch den TRH-Test ist eine Prüfung der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse möglich.

Bei dem sogenannten TRH-Test wird der Serumspiegel des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) vor und 30 min. nach einer i.v. Injektion von Thyreotropin-Releasing Hormon (TRH), mit Hilfe eines Radioimmunoassay, im Serum bestimmt.

Um eine maximale TRH-Stimulation zu erreichen, erscheint es günstig, mindestens 400 μg TRH i.v. zu applizieren (WENZEL, 1975).

Bei der primären Hypothyreose ist der TSH-Basalwert gemäß dem Rückkopplungskreis aufgrund der erniedrigten T_4 und T_3 Werte erhöht. Bei präklinischer Hypothyreose kann bereits ein erhöhter TSH-Anstieg nach TRH-Belastung beobachtet werden, obwohl klinisch keine eindeutigen Zeichen eines Hormonmangels erkennbar sind und die konventionellen Schilddrüsenhormontests noch normal ausfallen (WENZEL, 1975; ROTHENBUCHNER, 1976).

Die TSH-Basalwerte sind bei der Hyperthyreose nicht meßbar oder liegen manchmal im unteren Normalbereich. Bei einem positiven TRH-Test kann eine Hyperthyreose mit Sicherheit ausgeschlossen werden (WENZEL, 1975).

Die TRH-Tests der vorliegenden Untersuchung wurden mittels TSH-RIA der Firma HENNING durchgeführt.

Die Blutentnahme erfolgte vor und 30 min. nach Injektion von 400 µg TRH (HENNING).

Der TSH-Basalwert liegt bei diesem Assaysystem in einem Normalbereich zwischen nicht meßbar ($< 0,4 \mu\text{E/ml}$) bis $4,5 \mu\text{E/ml}$.

3.2.2.2. "In-vivo"-Untersuchungen

Bei der "In-vivo" Messung wird die räumliche und zeitliche Verteilung von radioaktiven Substanzen im Organismus durch Messung von außen ermittelt. Diese Untersuchungsmethode ermöglicht:

1. Eine Lokalisationsdiagnostik.

Hierbei werden morphologische Strukturen untersucht (Form, Lage, Größe).

2. Eine Funktionsdiagnostik.

Hierbei werden Umsatzraten und Stoffwechselgrößen analysiert (hyperaktive oder inaktive Bezirke).

In der Schilddrüsendiagnostik finden Nuklide wie ^{131}Jod (physikalische Halbwertszeit 8,2 Tage), ^{123}Jod (HWZ 60 Tage) oder Technetium-Per technetat ($\text{Tc}^{99\text{m-}}$; physikalische Halbwertszeit 6 Std.). Verwendung, die selektiv in der Thyreoidea gespeichert werden.

Technetium-Per technetat ($\text{Tc}^{99\text{m-}}$) wird heute in der Routine-diagnostik der Vorzug gegeben, da die Strahlenbelastung für

den Patienten wegen günstiger Halbwertszeit, relativ weicher Gamma-Strahlung, und durch das Fehlen von Beta-Strahlung niedriger gehalten werden kann. Es können höhere Tc^{99m} -Indikatordosen verabreicht werden und somit detailreichere und schärfere Szintigramme erstellt werden.

Die Registrierung der Aktivitätskonzentration kann bereits 15 bis 30 min. nach Injektion des Nuklids erfolgen und Wiederholungsuntersuchungen sind in kürzeren Abständen möglich (BÜRNER, 1981).

Nach der Injektion von 500 μCi Tc^{99m} kann das radioaktive Verteilungsmuster durch den sog. Szintigraphen direkt dargestellt werden. Hierbei finden sowohl bewegte Abbildungssysteme (Scanner) wie auch stationäre Systeme (Gamma-Kameras) Verwendung.

3.2.2.2.1. Scanner (to scan = abtasten)

Beim Scanner wird der Strahlendetektor mechanisch zeilenweise und mäanderförmig über die Schilddrüsenregion bewegt und die Radioaktivitätsanreicherung einzelner Schilddrüsenabschnitte punktförmig erfaßt. Ein synchron mit dem Detektorkopf bewegtes Registriergerät zeichnet die Meßergebnisse in analoger Form im Maßstab 1:1 auf.

Der Vorteil des Scanners liegt in der Möglichkeit anatomische Bezugspunkte und tastbare Veränderungen optimal zu markieren.

3.2.2.2.2. Gamma-Kamera

Die Gamma-Kamera erfaßt im Gegensatz zum Scanner alle Teile der Schilddrüse gleichzeitig. Sie setzt sich heute mehr und mehr durch wegen der kürzeren Untersuchungszeit und dem besseren Auflösungsvermögen. Bei Anwendung der sog. Pinhole-Technik (vergrößernde Wirkung nach dem Prinzip der Lochkamera der Fotografie) können noch Veränderungen in der Schilddrüse < 5 mm Durchmesser erkannt werden (BÖRNER, 1981).

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Gamma-Kamera zum Ausschluß möglicher autonomer Bezirke unter Verwendung eines Rechners (60 K Speicher) eingesetzt; dabei können einzelne Bezirke (sog. Regions of Interest = ROI) durch ein quantitatives Suppressionsstudium überprüft werden. Autonome Bezirke zeigen nach oraler Einnahme von 3 mg L-Thyroxin keine Suppression der Aktivität (MAHLSTEDT, 1975).

3.2.2.2.3. Schilddrüsenzytologie - Feinnadelbiopsie

Zur Differenzierung sog. "kalter Knoten" wurde unmittelbar im Anschluß an die Szintigraphie eine Feinnadelbiopsie durchgeführt.

Die zytologische Untersuchung der Punktate erfolgte durch Prof. Dr. Kirstaedter Hämatologische Abteilung im Klinikum Steglitz der F.U. Berlin.

Die Beurteilung der Präparate erlaubt eine Einteilung in:

1. benigne Veränderungen
funktionell vermindert aktive Adenome, Schilddrüsenentzündungen, regressive Veränderungen wie Zysten, Blutungen, Fibrosierung.
2. maligne Veränderungen
Schilddrüsenkarzinom, Metastasen, Lymphom.

Die Treffsicherheit der diagnostischen Beurteilung ist abhängig von der Entnahmetechnik, der Befundmitteilung und der Fragestellung. Zusammen mit dem Szintigramm und den sonstigen Befunden läßt sich durch die Feinnadelbiopsie ein Schilddrüsenmalignom zwar nicht ausschließen, jedoch um vieles unwahrscheinlicher machen (KIRSTAEDTER, 1974).

3.3. Behandlungsplan

Nach der klinischen und biochemischen Untersuchung zur Feststellung einer euthyreoten bzw. hypothyreoten Stoffwechsellaage, erhielten alle Patienten steigende Dosen L-Thyroxin. Um Einflüsse verschiedener Füllsubstanzen zu vermeiden, wurde nur das Präparat L-Thyroxin HENNING verwendet, welches als Füllsubstanz Maisstärke beinhaltet (WENZEL & KIRSCHSIEPER, 1977). Die Initialdosen richteten sich sowohl nach Art der Schilddrüsenerkrankung, als auch nach dem Alter der Patienten. Jüngere Patienten erhielten in der Regel eine Anfangsdosis von 100 µg/d. Bei Patienten über 45 Jahren mit ausgeprägter Hypothyreose wurden wegen eventueller kardialer Beschwerden oder anderer Komplikationen mit Dosen zwischen 25-75 µg/d begonnen.

In acht- bis zehnwöchigem Intervall erfolgte, in Abhängigkeit zum klinischen Befund, der Gesamt T_4 -Konzentration und dem TSH-Spiegel bzw. dem Ausfall des TRH-Testes eine Dosissteigerung um 25 µg L-Thyroxin pro Tag.

Für die einzelnen Gruppen wurden folgende Richtlinien aufgestellt:

1. Struma diffusa et nodosa

Das Behandlungsziel bei Struma diffusa et nodosa besteht darin, das Strumawachstum zu stoppen und wenn möglich eine Rückbildung der Struma zu erreichen. Dies ist nur möglich, wenn die wachstumsstimulierende Wirkung des TSH auf die Thyreoidea supprimiert wird. Die tägliche L-Thyroxin-Dosis wurde bei der Struma-Behandlung somit als günstig eingestellt angesehen, sobald der TRH-Test negativ geworden war (keine TSH-Antwort auf TRH-Gabe).

2. Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenmalignoms

In dieser Gruppe wurde eine Suppressions-Therapie durchgeführt, um die tumorwachstumsfördernde TSH-Sekretion auszuschalten. Die tägliche L-Thyroxin-Dosis wurde als ausrei-

chend angesehen, sobald nach TRH-Stimulation kein Anstieg der TSH-Sekretion ermittelt werden konnte.

3. Patienten mit einer Hypothyreose

Zur Festlegung der notwendigen Substitution bei primärer Hypothyreose wurde aus Vergleichsgründen zu den anderen Untersuchungsgruppen ebenfalls solange die LT_4 -Dosis gesteigert, bis die TSH-Antwort im TRH-Test negativ blieb, obwohl im allgemeinen bei Hypothyreose-Patienten die optimale Substitution entsprechend der Normalisierung der TSH-Konzentration in Serum festgelegt wird.

Allerdings wurde bei diesen Patienten streng darauf geachtet, daß die T_4 und T_3 -Werte nicht die obere Normalgrenze erreichten.

Zunächst wurde den Patienten empfohlen, die L-Thyroxin-Dosen mit der Nahrung einzunehmen. Lag die TSH-Antwort nach TRH-Belastung bei der Kontrolle im subnormalen Bereich, wurden die Patienten angehalten, die LT_4 -Dosen 1/2 bis 2 Stunden vor dem Frühstück (nüchtern) einzunehmen, um so gegebenenfalls einen negativen TRH-Test ohne Dosissteigerung zu erzielen. Nach den Untersuchungsergebnissen von HOFFMAN (1977) konnte man davon ausgehen, daß nur geringe Dosissteigerungen von $20 \pm 10 \mu g$ LT_4/d notwendig sind, um subnormale TSH-Antworten auf TRH-Belastung vollständig zu supprimieren.

Diese Versuchsanordnung sollte zur Klärung der Frage beitragen, ob die durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme beeinträchtigte Resorption von oral verabreichtem L-Thyroxin (WENZEL & KIRSCH-SIEPER, 1977) Bedeutung für die Festlegung der erforderlichen Dosen von L-Thyroxin hat.

Um eine Überdosierung auszuschließen, wurde bei Erreichen eines negativen TRH-Testes gleichzeitig eine Kontrolle der Gesamt- T_3 -Konzentration durchgeführt und der FT_4 -Index ermittelt.

4. Untersuchungsergebnisse

4.1. Gruppe I - Struma diffusa

4.1.1. Befunde der Erst-Untersuchung

Bei 69% der Patienten der Gruppe I waren die Zunahme des Halsumfanges, Druck- und Engegefühl sowie Schluckbeschwerden der Anlaß sich einer Untersuchung zu unterziehen. 18% klagten über Nervosität, innere Unruhe und Schlafstörungen sowie Schweißausbrüche. Kälteintoleranz, Müdigkeit und Gewichtszunahme wurde von 6% der Patienten als Grund der Vorstellung angegeben. 4% der Patienten äußerten kardiale Beschwerden, ein Patient stand unter Digitalis- und Diuretikabehandlung. 3% der Patienten gaben Luftnot bzw. Belastungsdyspnoe an, 2% bemerkten Heiserkeit und ein Patient litt unter Haarausfall.

64% der Patienten wiesen eine positive Familienanamnese bezüglich Struma-Belastung auf.

Trotz dieser mannigfaltigen Beschwerden konnten alle Patienten auf Grund der biochemischen Untersuchungen als euthyreot eingestuft werden.

Die Strumen waren unterschiedlich stark ausgeprägt.

Struma I	47 Patienten (47%)
Struma II	39 Patienten (39%)
Struma III	6 Patienten (6%)
ohne Angabe des Struma-Stadiums	8 Patienten (8%)

Tab. 1

Die Altersverteilung dieser Gruppe erstreckte sich von 16 bis 69 Jahre mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 32,6 Jah-

ren. 71% der Patienten waren zwischen 20 und 40 Jahre alt. Eine genaue Auflistung zeigt die Abb. 11.

Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 64,2 kg (40-98 kg). Zusätzlich wurde noch die Körperoberflächenausdehnung der Patienten ermittelt. Hier lagen die Werte zwischen 1,44 bis 2,08 m², der Durchschnitt betrug 1,68 m².

4.1.2. Kontrolle der Medikamenteneinnahme

17% der Patienten zeigten bereits bei der ersten Kontrolluntersuchung, ca. 8 Wochen nach Therapiebeginn, eine negative TSH-Antwort auf TRH-Belastung.

Bis zum achten Monat fiel bei insgesamt 72% der Patienten die TSH-Antwort auf TRH-Stimulation negativ aus. Bei weiteren 17% konnte innerhalb der ersten 12 Monate ein sogenannter negativer TRH-Test beobachtet werden.

Länger als ein Jahr dauerte es bei 11% der Probanden ehe der TRH-Test negativ ausfiel.

Bei insgesamt 76 Patienten (76%) konnte ein negativer TRH-Test ohne Dosissteigerung durch die Einnahme des L-Thyroxins auf nüchternen Magen erreicht werden. Die übrigen 24 Probanden nahmen die LT₄-Dosen mit der Nahrung zu sich.

Zu diesem Ergebnis muß bemerkt werden, daß 9 Patienten aus unterschiedlichen Gründen (z.B. Vergessen der Tabletteneinnahme, eigenmächtiges Absetzen der Medikation wegen befürchteter Nebenwirkungen oder einfach weil der L-Thyroxinvorrat ausgegangen war) die Therapie vorübergehend nicht konsequent eingehalten hatten.

Bei einem Patienten war auf Grund der kardialen Beschwerden nur eine vorsichtige Dosissteigerung möglich.

4.1.3. L-Thyroxin-Bedarf der Gruppe I

Um eine vollständige Suppression der Schilddrüsentätigkeit und somit eine negative TSH-Antwort auf TRH-Stimulation zu erreichen, waren unterschiedliche Dosen von L-Thyroxin erforderlich.

Der tägliche L-Thyroxin-Bedarf betrug bei:

21 Patienten (21 N : 0 E)	100 µg LT ₄ /d
31 Patienten (27 N : 4 E)	125 µg LT ₄ /d
30 Patienten (19 N : 11 E)	150 µg LT ₄ /d
13 Patienten (6 N : 7 E)	175 µg LT ₄ /d
5 Patienten (3 N : 2 E)	200 µg LT ₄ /d

Tab. 2

N = Nüchterneinnahme 131 µg LT₄/d

E = Einnahme mit der Nahrung 157 µg LT₄/d

Der durchschnittliche LT₄-Bedarf bei den Patienten mit einer Struma diffusa lag somit bei $137,5 \pm 27,9$ µg/d.

Um Faktoren zu finden, die eine optimale, individuelle L-Thyroxin-Einstellung vereinfachen könnten, erfolgte eine Überprüfung der Zusammenhänge zwischen der L-Thyroxin-Dosis einerseits und dem Körpergewicht, der Körperoberfläche und dem Alter andererseits.

Folgende Werte wurden ermittelt:

LT ₄ -Bedarf pro Tag	$137,5 \pm 27,9$ µg
LT ₄ -Bedarf pro qm Körperoberfläche	$80,1 \pm 15,8$ µg
LT ₄ -Bedarf pro kg Körpergewicht	$2,2 \pm 0,5$ µg

Tab. 3

Die Untersuchungsergebnisse wurden mittels Chiquadratkontingenz (Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation im Klinikum Steglitz der FU Berlin, Prof. Dr. Fuchs) ausgewertet.

Dabei konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der erforderlichen täglichen L-Thyroxin-Dosis zur Suppression der TSH-Sekretion und dem Alter der Patienten festgestellt werden.

Wurde jedoch die Abhängigkeit des L-Thyroxin-Bedarfs pro kg Körpergewicht vom Alter der Patienten untersucht, ergab sich für jüngere Patienten (<29 J.) ein signifikant ($p < 0.05$) höherer LT_4 -Bedarf pro kg/d als für ältere Patienten (>50 Jahre).

bis zum 29. Lebensjahr (42 P.)	$2,4 \pm 0,5 \mu g LT_4/kg/d$
vom 30.-49. Lebensjahr (50 P.)	$2,0 \pm 0,4 \mu g LT_4/kg/d$
nach dem 50. Lebensjahr (8 P.)	$1,9 \pm 0,4 \mu g LT_4/kg/d$

Tab. 4

Überprüft wurde auch die Einflußnahme des Einnahme-Modus auf den L-Thyroxin-Bedarf. Bei Patienten mit einer Struma diffusa (<50 Jahre) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) des LT_4 -Bedarfes bei Nüchterneinnahme ($2,08 \pm 0,4 \mu g/kg/d$) gegenüber dem LT_4 -Bedarf bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ($2,56 \pm 0,5 \mu g/kg/d$).

4.1.4. Therapieerfolg

Neben der Beobachtung der biochemischen Parameter wurde die Therapie durch die Erfassung des subjektiven Befindens der Patienten, Puls- und Gewichtskontrollen und Messung des Halsumfanges beurteilt.

Dabei ergaben sich folgende Veränderungen:

1. Verkleinerung der Struma

Abnahme des Halsumfanges ≤ 2 cm 67% der P.

Abnahme des Halsumfanges > 2 cm 8% der P.

2. Verhinderung des Strumawachstums

24% der Patienten zeigten keine Veränderung des Halsumfanges.

3. Weiteres Strumawachstum

Bei einer Patientin (1%) kam es trotz Hormontherapie nicht zu einem Stillstand des Strumawachstums.

Bewertet man allein die Abnahme des Halsumfanges als Therapieerfolg, so lag dieser bei den Patienten mit einer Struma diffusa bei 75%.

Bei 24 Patienten (24%) konnte eine Abnahme des Körpergewichtes beobachtet werden.

Abnahme des Körpergewichtes bis zu 5 kg 19 Patienten

Abnahme des Körpergewichtes über 5 kg 5 Patienten

Bei dem Fall des weiteren Strumawachstums handelte es sich um eine 65-jährige Patientin (Struma-Stadium I) mit einer ausgeprägten Herzinsuffizienz. Während des gesamten Behandlungszeitraumes erhielt sie Digitalispräparate, Diuretika vom Typ der Thiazide und Spironolacton sowie einen β -Rezeptorenblocker.

Wegen befürchteter Nebenwirkungen unterbrach die Patientin eigenmächtig die L-Thyroxin-Behandlung für einen Zeitraum von

3 Monaten. Nach dieser Medikationspause konnte eine Zunahme des Halsumfanges von >1 cm festgestellt werden.

Zum Zeitpunkt der Therapiekontrolle hatte die Patientin die LT_4 -Therapie seit 3 Monaten wieder aufgenommen und der TRH-Test fiel negativ aus. Bei konsequenter Fortführung der Hormonbehandlung ist sicher auch in diesem Fall ein Therapieerfolg im Sinne einer Verkleinerung der Struma oder mindestens der Verhinderung des Strumawachstums zu erwarten.

4.1.5. Verhalten von T_4 , T_3 und FT_4 -Index unter L-Thyroxin-Therapie

Um eine Überdosierung auszuschließen, erfolgte nach Erreichen der vollständigen Suppression der TSH-Sekretion die Kontrolle der Gesamt-Thyroxin-Konzentration und der Gesamt-Trijodthyronin-Konzentration im Serum sowie die Ermittlung des FT_4 -Indexes.

Die Gesamt-Thyroxin-Konzentration im Serum lag zwischen 87-226 nmol/l mit einem Durchschnittswert von 135,3 nmol/l. 19 Patienten (19%) wiesen T_4 -Werte oberhalb des Normalbereiches auf (Abb. 3).

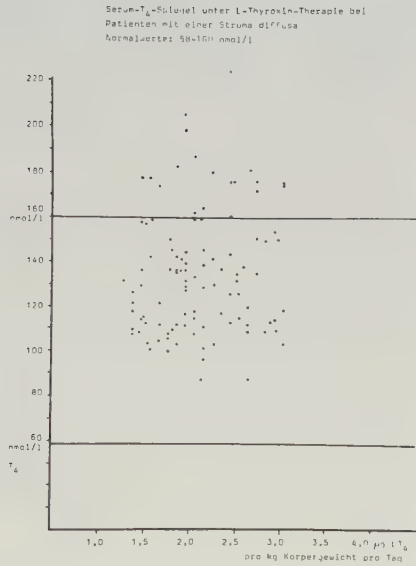


Abb. 3

Bei keinem der letzt genannten Patienten konnten klinische Zeichen einer Hyperthyreose wie Pulsbeschleunigung, Tremor oder erhöhte Schweißabsonderung beobachtet werden und das subjektive Befinden wurde als gut bezeichnet.

Alle Patienten mit erhöhter T_4 -Konzentration wiesen normale T_3 -Werte auf (Abb. 4).

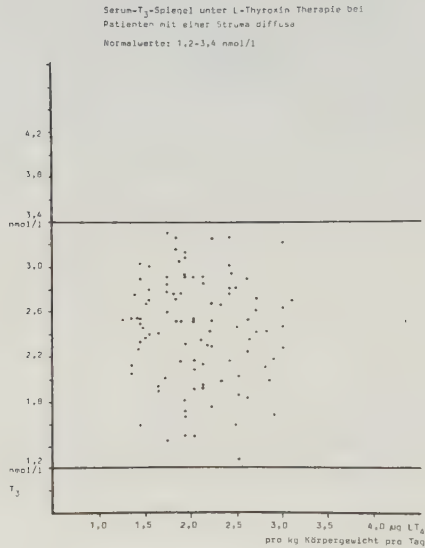


Abb. 4

Der Schilddrüsenhormonbindungsindex lag sowohl bei den Patienten mit normalen T₄-Konzentrationen als auch bei denen mit erhöhten T₄-Konzentrationen, mit 28% bzw. 25%, im Normalbereich.

Zwischen der Höhe der LT₄-Dosen und der T₄-Konzentration im Serum konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Die ermittelten Gesamt-Trijodthyronin-Konzentrationen lagen zwischen 1,29-3,32 nmol/l mit einem Durchschnittswert von 2,48 nmol/l.

Alle Werte lagen innerhalb des Normalbereiches (Abb. 4). Es konnte weder ein Zusammenhang zwischen der Höhe der LT_4 -Dosis pro Tag, der LT_4 -Dosis pro kg Körpergewicht noch ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der T_3 -Konzentration im Serum festgestellt werden.

Die Werte des FT_4 -Index lagen zwischen 30 und 60 mit einem Durchschnittswert von 44,4.

4.2. Gruppe II - Struma nodosa

4.2.1. Befunde der Erst-Untersuchung

Fast identisch mit Gruppe I waren bei 71% der Patienten die Zunahme des Halsumfanges, Druck- und Engegefühl bzw. ein Kloßgefühl der Anlaß einen Arzt aufzusuchen.

21% der Patienten klagten über Nervosität, innere Unruhe, Wärmeintoleranz und Gewichtsverlust.

Bei 5% waren Müdigkeit und Kälteintoleranz der Grund der Vorstellung.

Weitere 5% berichteten über Atemnot und Belastungsdyspnoe. Je ein Patient sprach von Herzbeschwerden bzw. Haarausfall.

38% der Patienten wiesen eine positive Familienanamnese bezüglich Struma-Belastung auf. Alle Patienten konnten auf Grund der biochemischen Untersuchung als euthyreot eingestuft werden.

Bei den Probanden fanden sich unterschiedlich große Strumen.

Struma I	18 Patienten (18%)
Struma II	61 Patienten (61%)
Struma III	14 Patienten (14%)
ohne Angabe des Struma-Stadiums	7 Patienten (7%)

Tab. 5

Die Altersverteilung erstreckte sich von 17-79 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 45,3 Jahren; eine genaue Auflistung zeigt Abb. 11.

Das Körpergewicht der Patienten lag zwischen 44 und 93 kg mit einem durchschnittlichen Gewicht von 66,2 kg.

Die Körperoberflächenausdehnung erstreckte sich von 1,37-2,20 qm und betrug im Mittel 1,70 qm.

4.2.2. Kontrolle der Medikamenteneinnahme

21% der Patienten zeigten bereits bei der ersten Kontrolluntersuchung, ca. 2 Monate nach Therapiebeginn, eine negative TSH-Antwort auf TRH-Stimulation. Innerhalb von 8 Monaten konnte bei 70% der Patienten eine vollständige Suppression der Schilddrüse mit negativer TSH-Antwort auf TRH-Belastung erreicht werden.

4 weitere Monate wurden bei 14% benötigt und bei 16% der Patienten konnte erst nach über einem Jahr ein sogenannter negativer TRH-Test erreicht werden. Die Therapie wurde von 9 Patienten (9%) aus unterschiedlichen Gründen, ähnlich wie bei den Patienten mit einer Struma diffusa, vorübergehend nicht konsequent durchgeführt.

5 Patienten erhielten während der L-Thyroxin-Therapie einen β -Rezeptoren-Blocker, je ein Patient stand unter Digitalis-Therapie bzw. unter Antiarrhythmika-Therapie.

4.2.3. L-Thyroxin-Bedarf bei Gruppe II

Die L-Thyroxin-Dosen, die zur vollständigen Suppression der Schilddrüsentätigkeit notwendig waren, lagen zwischen 75 und 225 μg LT_4 pro Tag.

Der tägliche Bedarf betrug bei:

1 Patient (1 N : 0 E)	75 μg LT_4/d
29 Patienten (25 N : 4 E)	100 μg LT_4/d
29 Patienten (24 N : 5 E)	125 μg LT_4/d
28 Patienten (20 N : 8 E)	150 μg LT_4/d
6 Patienten (1 N : 5 E)	175 μg LT_4/d
5 Patienten (5 N : 0 E)	200 μg LT_4/d
2 Patienten (2 N : 0 E)	225 μg LT_4/d

Tab. 6

N = Nüchterneinnahme 130 μg LT_4/d

E = Einnahme mit der Nahrung 140 μg LT_4/d

Insgesamt wurden folgende Werte ermittelt:

LT_4 -Bedarf pro Tag	$133,0 \pm 30,9 \mu\text{g}/\text{d}$
LT_4 -Bedarf pro qm Körperoberfläche	$77,5 \pm 18,2 \mu\text{g}/\text{d}$
LT_4 -Bedarf pro kg Körpergewicht	$2,0 \pm 0,5 \mu\text{g}/\text{d}$

Tab. 7

Auch hier erfolgte eine Überprüfung der Zusammenhänge zwischen der erforderlichen L-Thyroxin-Dosis zur vollständigen Suppression der Schilddrüsentätigkeit und dem Alter der Patienten, wie auch der notwendigen LT_4 -Dosis pro kg Körpergewicht.

Wie bei den Patienten mit einer Struma diffusa erfolgte die Überprüfung mittels Chiquadratkontingenz. Zwischen der Höhe der erforderlichen täglichen LT_4 -Dose zur Suppression der TSH-Sekretion und dem Alter der Patienten konnte auch in dieser Gruppe keine Abhängigkeit gefunden werden. Wurde jedoch die Abhängigkeit des L-Thyroxin-Bedarfes pro kg Körpergewicht vom Alter des Patienten untersucht, ergaben sich für jüngere Patienten (<29 Jahre) signifikant ($p < 0.01$) höhere LT_4 -Dosen pro kg Körpergewicht als für ältere Patienten (>50 Jahre).

bis zum 29. Lebensjahr (16 P.)	$2,3 \pm 0,6 \mu\text{g/kg/d}$
vom 30.-49. Lebensjahr (45 P.)	$2,0 \pm 0,6 \mu\text{g/kg/d}$
nach dem 50. Lebensjahr (39 P.)	$1,8 \pm 0,4 \mu\text{g/kg/d}$

Tab. 8

Insgesamt hatten 87% der Patienten das Medikament nüchtern zu sich genommen. Der durchschnittliche Tagesbedarf an L-Thyroxin in der Gruppe II betrug bei der Nüchterneinnahme $130,9 \mu\text{g } LT_4/\text{d}$ (78 Patienten). Bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme wurde durchschnittlich $140,9 \mu\text{g } LT_4/\text{d}$ benötigt.

Im Gegensatz zu der Gruppe I (Struma diffusa) konnte hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem LT_4 -Bedarf bei Nüchterneinnahme des Medikamentes ($2,0 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$) und dem bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ($2,3 \pm 0,6 \mu\text{g/kg/d}$) gefunden werden. Um eine Einflußnahme der unterschiedlichen Altersverteilung auszuschließen, wurden auch hier nur Patienten zu einem Vergleich herangezogen, die jünger als 50 Jahre waren.

4.2.4. Therapieerfolg

Alle Patienten fühlten sich unter der L-Thyroxin-Therapie subjektiv besser. Tachykardie oder Tremor konnten nicht beobachtet werden.

Die Kontrolle des Halsumfanges ergaben folgende Befunde:

1. Verkleinerung der Struma

Abnahme des Halsumfanges ≤ 2 cm 63%

Abnahme des Halsumfanges > 2 cm 8%

2. Verhinderung des Strumawachstums

28% der Patienten zeigten keine Veränderung des Halsumfanges.

3. Weiteres Strumawachstum

Bei einer Patientin kam es trotz LT_4 -Therapie zu einer weiteren Zunahme des Halsumfanges.

Anhand des TRH-Testes konnte angenommen werden, daß diese Patientin, die eine weitere Zunahme des Halsumfanges aufwies, die Therapie nicht immer korrekt eingehalten hatte. Bei gleichen LT_4 -Dosen fiel der TRH-Test einmal positiv und zu einem anderen Zeitpunkt negativ aus.

Bei den Patienten mit einer Struma nodosa konnte man somit einen Therapieerfolg bei 71% feststellen.

Zu einer Abnahme des Körpergewichtes kam es bei insgesamt 26 Patienten (26%).

Abnahme des Körpergewichtes ≤ 5 kg 22 Patienten

Abnahme des Körpergewichtes > 5 kg 4 Patienten

4.2.5. Verhalten von T_4 , T_3 und FT_4 -Index unter L-Thyroxin-Therapie

Die Kontrolle der Gesamt-Thyroxin-Konzentration bei Erreichen der vollständigen Suppression der Schilddrüse ergab einen Durchschnittswert von 133,8 nmol/l. Die Konzentrationen erstreckten sich von 86 bis 238 nmol/l T_4 im Serum.

18% zeigten T_4 -Werte oberhalb des Normalbereiches (Abb. 5). Alle Patienten fühlten sich trotz erhöhter T_4 -Werte subjektiv gut und klinisch konnten keine Zeichen einer Hyperthyreose festgestellt werden.

Zwischen der Höhe der L-Thyroxin-Dosis und der T_4 -Konzentration im Serum konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

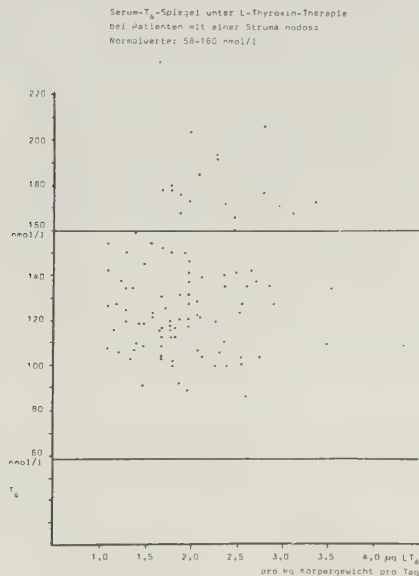


Abb. 5

Die ermittelten Gesamt-Trijodthyronin-Konzentrationen lagen zwischen 1,21 und 3,40 nmol/l mit einem Durchschnittswert von 2,49 nmol/l. Alle T_3 -Konzentrationen lagen innerhalb des Normalbereiches (Abb. 6).

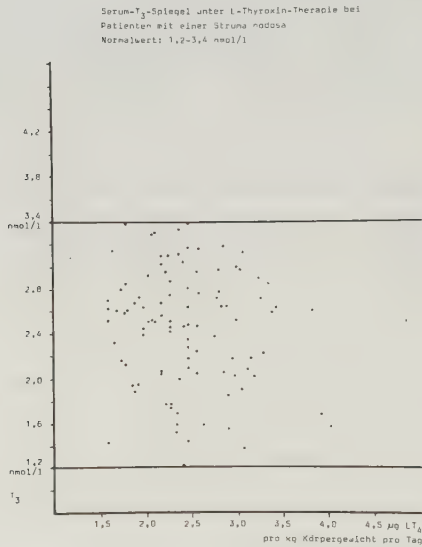


Abb. 6

Die Werte für den FT_4 -Index lagen zwischen 25 und 60, im Mittel bei 40,0.

4.3. Gruppe III - Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms

4.3.1. Befunde der Erst-Untersuchung

Bei der Untersuchung der Patienten nach dem Klinikaufenthalt wegen einer Thyreoidektomie und der Durchsicht der Krankenunterlagen ergab sich folgendes Bild:

In je 18 Fällen war histologisch ein papilläres oder follikuläres Karzinom festgestellt worden.

Bei den übrigen 9 Patienten lag ein medulläres oder anaplastisches Schilddrüsen-Karzinom bzw. ein Lymphom vor.

Bei 41 Patienten war postoperativ eine Radio-Jod-Therapie mit 50-150 mCi Jod¹³¹ durchgeführt worden und in 14,6% der Fälle mußte die Radio-Jod-Therapie wegen bestehender Restaktivität wiederholt werden. Außerdem wurde bei 12 Patienten eine Tele-Kobaltbestrahlung angeschlossen.

Eine Hypokalziämie trat bei 8 Patienten auf und wurde mit AT 10 behandelt.

3 Patienten standen unter Digitalistherapie und eine Patientin wies eine schwere Herzinsuffizienz auf bei gleichzeitigem schweren Leberschaden.

Eine deutliche Niereninsuffizienz mußte bei einer weiteren Patientin festgestellt werden.

11% der Patienten gaben an unter depressiver Verstimmung zu leiden.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 47 Jahren und erstreckte sich von 24-72 Jahren. Das Körpergewicht schwankte zwischen 48 und 84 kg und betrug im Durchschnitt 67,9 kg. Die Körperoberflächenausdehnung betrug zwischen 1,46 und 2,10 qm und ergab im Mittel 1,71 qm.

4.3.2. Kontrolle der Medikamenteneinnahme

Während des Klinikaufenthaltes war bereits bei allen Patienten eine L-Thyroxintherapie eingeleitet worden. Die in der Klinik empfohlenen Dosen wurden bei einer negativen TSH-Antwort auf TRH-Belastung beibehalten oder bei nicht ausreichender Substitution in der vorher beschriebenen Weise gesteigert.

Bei der ersten Kontrolle nach dem Krankenhausaufenthalt wurde bereits bei 9 Patienten eine negative TSH-Antwort auf TRH-Stimulation gefunden. Bei weiteren Kontrollen erwiesen sich jedoch die LT_4 -Dosen bei diesen Patienten als zu hoch und die L-Thyroxin-Zufuhr konnte reduziert werden.

Wenn zum Ausschluß eventueller Metastasenbildung oder einer Schilddrüsenrestaktivität ein Ganzkörperszintigramm angefertigt wurde, erfolgte eine kurzfristige Umstellung der Medikation auf ein L-Trijodthyronin-Präparat (Thybon^R) für 4 Wochen mit anschließender Medikamentenpause von 12-14 Tagen. Anschließend wurde die L-Thyroxin-Medikation in erprobter Dosis wieder aufgenommen und in 3-monatigen, später halbjährlichen Abständen mittels TRH-Test, T_4 , FT_4 -Index und T_3 kontrolliert.

Innerhalb von 6 Monaten fiel bei 66% der Patienten der TRH-Test negativ aus.

Nach einem Jahr war die erforderliche Substitutionsdosis bei allen Probanden ermittelt. (Medikationspausen wegen Ganzkörperszintigramm eingeschlossen).

4.3.3. L-Thyroxin-Bedarf der Gruppe III

Die erforderlichen L-Thyroxin-Dosen zur Suppression der TSH-Sekretion nach einer Karzinom-Behandlung schwankten zwischen 125 und 250 μg LT_4 pro Tag.

Es ergab sich folgende Verteilung der LT_4 -Dosen:

1 Patient (1 N : 0 E)	125 μg LT_4/d
10 Patienten (8 N : 2 E)	150 μg LT_4/d
11 Patienten (7 N : 4 E)	175 μg LT_4/d
13 Patienten (8 N : 5 E)	200 μg LT_4/d
6 Patienten (4 N : 2 E)	225 μg LT_4/d
4 Patienten (3 N : 1 E)	250 μg LT_4/d

Tab. 9

N = Nüchterneinnahme 187 μg LT_4/d

E = Einnahme mit der Nahrung 192 μg LT_4/d

69% der Patienten der Gruppe III nahmen die L-Thyroxin-Dosen auf nüchternen Magen ein; 31% nahmen das Medikament mit einer Mahlzeit (Frühstück) zu sich.

Weiterhin ergaben sich folgende Werte:

LT_4 -Bedarf pro Tag	188,9 $\pm$ 32,3 μg
LT_4 -Bedarf pro qm Körperoberfläche	111,2 $\pm$ 16,5 μg
LT_4 -Bedarf pro kg Körpergewicht	2,9 $\pm$ 0,5 μg

Tab. 10

Wie bei den beiden ersten Gruppen konnte auch hier keine signifikante Korrelation zwischen dem täglichen L-Thyroxin-Bedarf und dem Alter der Patienten gefunden werden.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen dem LT_4 -Bedarf pro kg Körpergewicht und dem Alter der Patienten ergab in dieser Gruppe nur eine tendenzielle und keine signifikante Korrelation.

Patienten unter 50 Jahre (29 P.)	$2,9 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$
Patienten über 50 Jahre (16 P.)	$2,7 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$

Tab. 11

Die Überprüfung des LT_4 -Bedarfes in Abhängigkeit vom Einnahmemodus ergab auch hier bei Nüchterneinnahme ($2,8 \pm 0,6 \mu\text{g/kg/d}$) niedrigere LT_4 -Dosen als bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ($2,9 \pm 0,3 \mu\text{g/kg/d}$). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

4.3.4. Therapiekontrolle

Bei allen Patienten der Gruppe III wurde unter der L-Thyroxin-Therapie eine euthyreote Stoffwechsellage erzielt. Das subjektive Befinden wurde als gut bezeichnet.

4.3.5. Verhalten von T_4 , T_3 und FT_4 -Index unter L-Thyroxin-Therapie

Die ermittelten Werte für die Gesamt-Thyroxin-Konzentrationen lagen bei ausreichender Medikation zwischen 100 und 229 nmol/l,

im Mittel bei 148,3 nmol/l. Bei 11 Patienten bewegten sich die T_4 -Werte oberhalb des Normalbereiches (Abb. 7). Klinisch konnten keine Zeichen einer Hyperthyreose festgestellt werden und das körperliche Befinden wurde von den Patienten als gut bezeichnet.

Zwischen der täglichen LT_4 -Dosis und der Höhe der T_4 -Konzentration im Serum war auch hier keine signifikante Korrelation festzustellen.

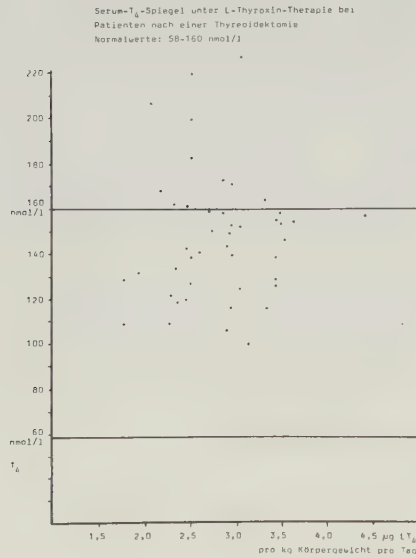


Abb. 7

Die T_3 -Konzentrationen bewegten sich zwischen 1,43 und 3,37 nmol/l, der Mittelwert lag bei 2,41 nmol/l. Bei allen Patienten lagen die T_3 -Werte somit im Normalbereich (Abb. 8).

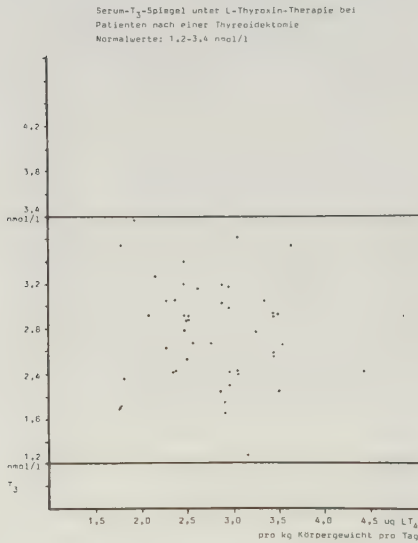


Abb. 8

Der mittlere FT_4 -Index betrug 52,7 (29-123). In 2 Fällen lag der FT_4 -Index über 100 (121 und 123). Bei diesen Patienten wurden zwar erhöhte T_4 -Werte gefunden, die T_3 -Werte entsprachen jedoch der Norm.

4.4. Gruppe IV - Primäre Hypothyreose

4.4.1. Befunde der Erst-Untersuchung

Die häufigst geäußerten Beschwerden bei dieser Patientengruppe waren mit je 48% Müdigkeit, Kälteintoleranz, Gewichtsanstieg und Antriebschwäche.

Bei 36% fand sich eine trockene, schuppige Haut. Periorbitale Ödeme fielen bei 30% der Patienten auf. Eine Patientin wies eine endokrine Ophthalmopathie mit Auftreten von Doppelbildern auf.

Bei jeweils einem Patienten war eine Veränderung der Stimmlage, Heiserkeit oder Atemnot zu verzeichnen.

Bei 12% konnte eine positive Familienanamnese bezüglich einer Schilddrüsenstörung eruiert werden.

Ein Patient stand unter Digitalis-Therapie, ein anderer erhielt ein Antihypertonikum.

Von den 33 Patienten dieser Gruppe wiesen 12 (36%) vor Therapiebeginn eine Schilddrüsenvergrößerung auf:

Struma I	7 Patienten (21,2%)
Struma II	4 Patienten (12,1%)
Struma III	1 Patient (3%)

Tab. 12

Bei 7 Patienten (21%) wurden hohe Titer von Thyreoglobulin-Antikörper gefunden und bei 3 Patienten (9%) mußte trotz fehlender Antikörperbildung auf Grund der zytologischen Untersuchung eine chronische Thyreoiditis angenommen werden.

Eine sogenannte idiopathische Hypothyreose konnte bei 18 Patienten (55%) angenommen werden, da bei ihnen weder eine palpable Struma noch irgendwelche Anhaltspunkte für eine chronische Thyreoiditis vorlagen.

Der TSH-Basalwert lag bei durchschnittlich 29,9 $\mu\text{E/ml}$; bei den Patienten mit einer Strumabildung bei 31 $\mu\text{E/ml}$ bei denen ohne Strumabildung bei 29,2 $\mu\text{E/ml}$.

Der durchschnittliche Anstieg der TSH-Sekretion nach TRH-Belastung lag bei 48 $\mu\text{E/ml}$.

Die Altersverteilung der Gruppe IV erstreckte sich von 23 bis 77 Jahren mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 57,6 Jahren. 93% der Patienten waren älter als 40 Jahre.

Das Körpergewicht lag im Mittel bei 71,8 kg (48-98 kg). Die Körperoberflächenausdehnung bewegte sich zwischen 1,52 und 2,18 qm und betrug im Durchschnitt 1,77 qm .

4.4.2. Kontrolle der Medikamenteneinnahme

Da bei den Patienten mit einer Hypothyreose nur sehr vorsichtig mit der Substitutionstherapie mit L-Thyroxin begonnen wurde, konnte bei der ersten Kontrolle nach acht Wochen noch kein negativer TRH-Test gefunden werden.

In einem Zeitraum von sechs Monaten erreichte man bei 10 Patienten (30%) eine vollständige Substitution mit negativer TSH-Antwort auf TRH-Stimulation.

Nach einem Jahr fiel bei 24 Patienten (73%) die TSH-Antwort auf TRH-Belastung negativ aus.

Bei 8 Patienten (24%) vergingen, bis zur vollständigen Substitution und Erreichen einer negativen TSH-Antwort auf TRH-Stimulation, mehr als 12 Monate.

Zum Zeitpunkt der letzten Therapiekontrolle wiesen alle Patienten einen negativen TRH-Test auf.

4.4.3. L-Thyroxin-Bedarf der Gruppe IV

Um eine vollständige Hormonsubstitution zu erzielen waren unterschiedlich hohe Dosen von L-Thyroxin notwendig.

Der tägliche Bedarf betrug bei:

7 Patienten (6 N : 1 E)	100 µg LT ₄ /d
7 Patienten (7 N : 0 E)	125 µg LT ₄ /d
9 Patienten (8 N : 1 E)	150 µg LT ₄ /d
4 Patienten (1 N : 3 E)	175 µg LT ₄ /d
4 Patienten (3 N : 1 E)	200 µg LT ₄ /d
2 Patienten (1 N : 1 E)	250 µg LT ₄ /d

Tab. 13

N = Nüchterneinnahme	142 µg LT ₄ /d
E = Einnahme mit der Nahrung	175 µg LT ₄ /d

Für den durchschnittlichen täglichen L-Thyroxin-Bedarf bei den Patienten mit einer primären Hypothyreose wurden folgende Werte ermittelt:

LT ₄ -Bedarf pro Tag	149,2 ± 41,2 µg/d
LT ₄ -Bedarf pro qm Körperoberfläche	85,4 ± 22,5 µg/d
LT ₄ -Bedarf pro kg Körpergewicht	2,1 ± 0,5 µg/d

Tab. 14

Eine signifikante Korrelation zwischen dem täglichen LT₄-Bedarf und dem Alter der Patienten konnte nicht ermittelt werden. Ebenso fand sich auch zwischen dem täglichen LT₄-Bedarf pro kg Körpergewicht und dem Alter der Patienten keine signifikante Korrelation. Allenfalls zeichnete sich eine leichte Tendenz dahingehend ab, daß ältere Patienten einen geringeren Hormonbedarf als jüngere Patienten haben.

Patienten unter 50 Jahren	2,3 ± 0,5 µg LT ₄ /kg/d
Patienten über 50 Jahren	2,0 ± 0,5 µg LT ₄ /kg/d

Tab. 15

Da die Gruppe IV (Patienten mit einer Hypothyreose) sowohl Patienten mit Strumaentwicklung (36%) als auch solche ohne Strumaentwicklung (63%) umfaßte, wurde der L-Thyroxin-Bedarf in diesen beiden Untergruppen nochmals getrennt untersucht.

Dabei ergaben sich folgende Werte:

Patienten mit einer Strumaentwicklung	(12 Patienten)
LT ₄ -Bedarf pro Tag	137,5 ± 31 µg/d
LT ₄ -Bedarf pro qm Körperoberfläche	79,0 ± 16 µg/d
LT ₄ -Bedarf pro kg Körpergewicht	2,0 ± 0,5 µg/d

Tab. 16

Patienten ohne Strumaentwicklung	(21 Patienten)
LT ₄ -Bedarf pro Tag	155,9 ± 45 µg/d
LT ₄ -Bedarf pro qm Körperoberfläche	89,4 ± 25 µg/d
LT ₄ -Bedarf pro kg Körpergewicht	2,1 ± ,06 µg/d

Tab. 17

Obwohl die hypothyreoten Patienten ohne Strumabildung auffällig höhere L-Thyroxin-Dosen pro kg Körpergewicht pro Tag zur Suppression der TSH-Sekretion benötigten als die hypothyreoten Patienten mit Strumaentwicklung, war diese Abweichung statistisch nicht signifikant ($2 p \leq 0.05$).

Zeigte sich in der Gesamtgruppe der hypothyreoten Patienten tendenziell eine Abnahme des LT₄-Bedarfes bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) - siehe Tab. 18 - verschob sich dieses Bild bei den hypothyreoten Patienten ohne Strumaentwicklung etwas (Tab. 19).

L-Thyroxin-Bedarf pro kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei Hypothyreose.

LT ₄ -Bedarf	<65 Jahre	≥65 Jahre
>2,5 µg/kg/d	4 Patienten	2 Patienten
2,0-2,5 µg/kg/d	10 Patienten	5 Patienten
<2,0 µg/kg/d	7 Patienten	5 Patienten

Tab. 18

L-Thyroxin-Bedarf pro kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter der Patienten bei einer Hypothyreose ohne Strumaentwicklung:

LT ₄ -Bedarf	<65 Jahre	≥65 Jahre
>2,5 µg/kg/d	3 Patienten	2 Patienten
2,0-2,5 µg/kg/d	7 Patienten	1 Patient
<2,0 µg/kg/d	6 Patienten	2 Patienten

Tab. 19

Insgesamt nahmen 79% der Patienten der Gruppe IV die täglichen L-Thyroxin-Dosen eine 1/2 bis 2 Stunden vor dem Frühstück zu sich. Bei den übrigen Patienten erfolgte die Tabletteneinnahme bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Bei den hypothyreoten Patienten mit einer Strumaentwicklung lag der durchschnittliche L-Thyroxin-Bedarf bei Nüchternein-

nahme mit 135 $\mu\text{g/d}$ bzw. 1,8 $\mu\text{g/kg/d}$ unter dem LT_4 -Bedarf von 150 $\mu\text{g/d}$ bzw. 2,4 $\mu\text{g/kg/d}$ bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

Eine statistische Auswertung erfolgte bei diesen Patienten wegen der geringen Stichprobengröße (12 P.) nicht.

Auch bei den hypothyreoten Patienten ohne Strumaentwicklung lag der durchschnittliche L-Thyroxin-Bedarf bei Nüchterneinnahme mit 146 $\mu\text{g/d}$ bzw. 2,0 $\mu\text{g/kg/d}$ unter dem LT_4 -Bedarf von 185 $\mu\text{g/d}$ bzw. 2,3 $\mu\text{g/kg/d}$ bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme.

4.4.4. Therapieerfolg

Alle 12 Patienten (36%) dieser Gruppe, die vor Therapiebeginn eine Struma aufgewiesen hatten, zeigten unter der L-Thyroxin-Therapie eine Abnahme des Halsumfanges.

Abnahme des Halsumfanges ≤ 2 cm 5 Patienten (42%)

Abnahme des Halsumfanges > 2 cm 7 Patienten (58%)

Bezüglich der Struma-Therapie könnte man somit von einem 100%-igen Erfolg sprechen.

Weiterhin konnte der Therapieerfolg durch die Beobachtung des Körpergewichtes beurteilt werden.

1. Reduzierung des Körpergewichtes

Bei 21 Patienten (64%) kam es unter der L-Thyroxin-Therapie zu einer Abnahme des Körpergewichtes zwischen 1 bis 13 kg.

12 Patienten	1- 5 kg
6 Patienten	6-10 kg
3 Patienten	> 10 kg

Tab. 20

2. Konstantes Körpergewicht

Keine Veränderung des Körpergewichtes wurde bei 11 Patienten (33%) ermittelt.

3. Zunahme des Körpergewichtes

Zur Zunahme des Körpergewichtes kam es bei einer 46jährigen Patientin, bei welcher während der Hormontherapie kardialbedingte Ödeme auftraten.

4.4.5. Verhalten von T_4 , T_3 und dem FT_4 -Index unter L-Thyroxin-Therapie

Die Werte der Serum T_4 -Konzentrationen bewegten sich zwischen 87 und 188 nmol/l und lagen im Durchschnitt bei 129 nmol/l.

3 Patienten wiesen Gesamt-Thyroxin-Konzentrationen auf, die oberhalb des Normalbereiches lagen. Diese Patienten zeigten jedoch keine klinischen Symptome einer Hyperthyreose und das subjektive Befinden wurde von ihnen als gut bezeichnet (Abb.9).

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Höhe der LT_4 -Dosen und der Höhe der T_4 -Konzentrationen festgestellt werden.

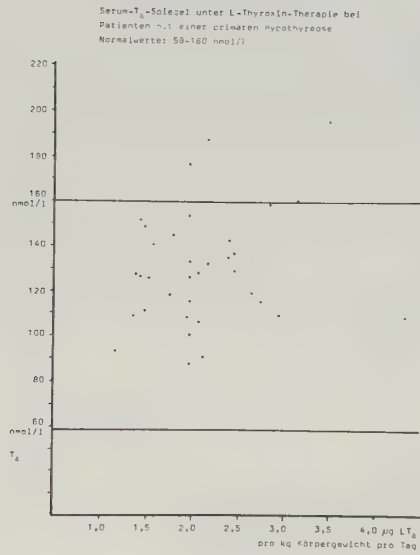


Abb. 9

Bei den Gesamt-Trijodthyronin-Konzentrationen wurden Werte zwischen 1,17 und 3,11 nmol/l gefunden, im Mittel 2,26 nmol/l. Alle T_3 -Konzentrationen lagen im Normalbereich (Abb. 10).

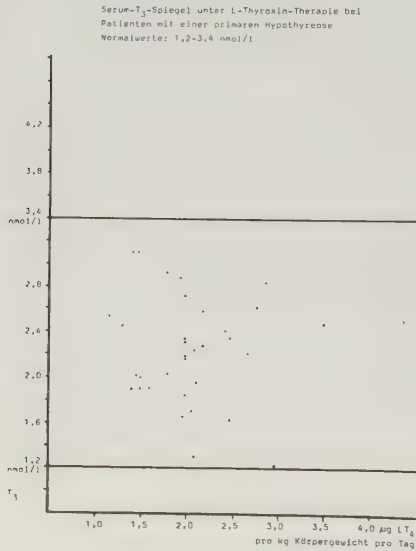
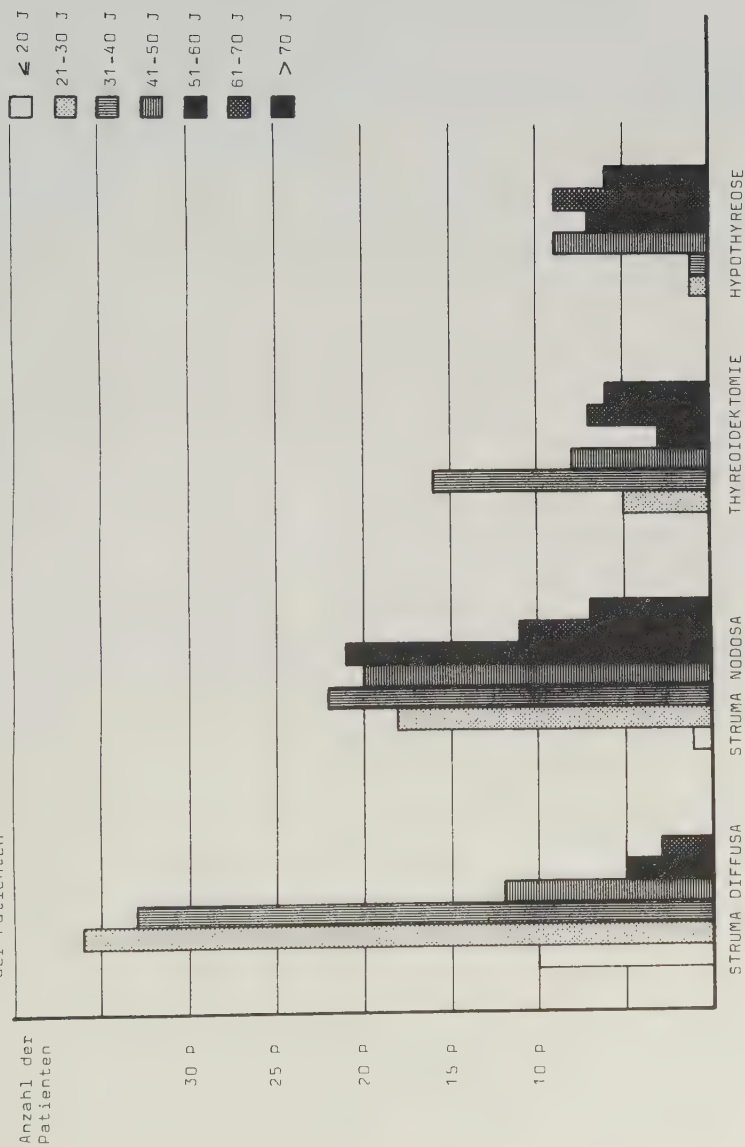


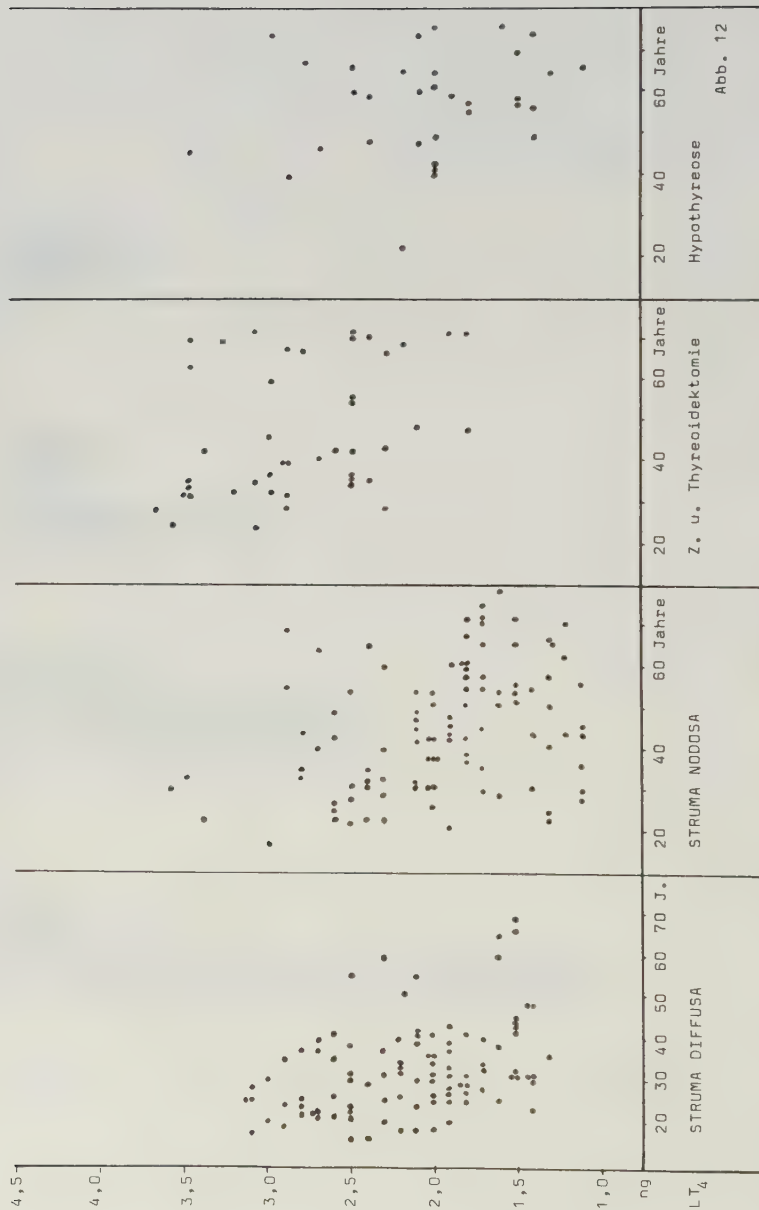
Abb. 10

Die FT_4 -Index-Werte lagen zwischen 27 und 63 mit einem Durchschnittswert von 40,8.

Auftreten der verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen in Abhängigkeit vom Alter
der Patienten



L-Thyroxin-Bedarf pro kg Körpergewicht pro Tag



4.5. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

Bei der Zuordnung der Patienten zu den vier Gruppen zeigte sich eine unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Schilddrüsenerkrankungen.

Am häufigsten wurde die Struma nodosa diagnostiziert, gefolgt von der Struma diffusa. Seltener fanden sich Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms; noch seltener Patienten mit primärer Hypothyreose, die spontan aufgetreten war.

Unterschiedlich war auch die Altersverteilung bei den einzelnen Gruppen. Lag der Erkrankungsgipfel bei der Struma diffusa zwischen dem 20.-40. Lebensjahr (78%), wurde bei der Struma nodosa eine annähernd homogene Altersverteilung beobachtet. Bei den Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom wurde ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (41%) festgestellt, bei der primären Hypothyreose lag das Alter der Patienten in über 93% der Fälle über dem 40. Lebensjahr (Abb.11).

Beim Vergleich der täglich notwendigen L-Thyroxin-Dosen der Gruppen I-IV wurde für die Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenmalignoms ein signifikant ($p < 0.001$) höherer LT_4 -Bedarf ermittelt als für die übrigen Gruppen (Abb. 12). Auch der Vergleich des L-Thyroxin-Bedarfes zwischen den Struma-Patienten (Struma diffusa et nodosa) und den hypothyreoten Patienten ohne Strumabildung zeigte einen signifikant ($p < 0.001$) höheren L-Thyroxin-Bedarf für die letztere Gruppe (Tab. 21).

Insgesamt wurden folgende Werte für den L-Thyroxin-Bedarf ermittelt:

Art der Schilddrüsenstörung	LT ₄ pro Tag	LT ₄ pro qm Körperober- fläche	LT ₄ pro kg Körperge- wicht
Struma diff.	137,5 µg	80,1 µg	2,2 µg NS
Struma nod.	133,0 µg	77,5 µg	2,0 µg NS
Thyreoidek.	188,9 µg	111,2 µg	2,9 µg **
Hypothyreose	149,2 µg	85,4 µg	2,1 µg NS
Hypothyreose ohne Struma	155,9 µg	89,4 µg	2,1 µg **
Hypothyreose mit Struma	137,5 µg	79,0 µg	2,0 µg NS

Tab. 21

NS = nicht signifikant

** = $p < 0.001$ - LT₄-Bedarf liegt signifikant über dem von Strumapatienten

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den erforderlichen LT₄-Dosen und dem Alter der Patienten konnte nur bei den Strumapatienten festgestellt werden. Dabei zeigte sich, daß der L-Thyroxin-Bedarf bei jüngeren Patienten (< 29 Jahren) sowohl bei den Patienten mit einer Struma diffusa ($p < 0.05$) als auch bei den Patienten mit einer Struma nodosa ($p < 0.01$) signifikant höher lag als bei älteren Patienten (> 50 Jahre).

Eine signifikante Altersabhängigkeit des L-Thyroxin-Bedarfes konnte weder bei den Patienten nach einer Thyreoidektomie noch bei den Hypothyreose-Patienten gefunden werden. Es war lediglich eine leichte Tendenz dahingehend festzustellen, daß auch hier jüngere Patienten einen höheren LT_4 -Bedarf hatten.

Abweichend davon scheinen Patienten mit einer Hypothyreose ohne Strumabildung mit zunehmendem Alter höhere L-Thyroxin-Dosen zu benötigen. Die Abweichung des LT_4 -Bedarfes war jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Frage, ob der L-Thyroxin-Bedarf bei den hier untersuchten Patienten durch die Einnahme des Medikamentes auf nüchternen Magen zu senken sei, konnte eindeutig bejaht werden.

Bei 75% der Patienten konnte bei subnormalem TRH-Test durch Änderung des Einnahmemodus von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme zur Nüchterneinnahme negative TRH-Teste erzielt werden. Dies ist als indirekter Beweis einer besseren Resorption zu werten. Insgesamt lag der LT_4 -Bedarf bei der Nüchterneinnahme niedriger als bei Einnahme des Medikamentes zusammen mit einer Mahlzeit (Tab. 22).

Der L-Thyroxin-Bedarf pro kg Körpergewicht pro Tag in Abhängigkeit vom Einnahmemodus.

Art der Schilddrüsenstörung	bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme	bei Nüchtereinnahme
Struma diffusa	$2,5 \pm 0,5 \mu\text{g}$	$2,1 \pm 0,4 \mu\text{g}$ **
Struma nodosa	$2,3 \pm 0,6 \mu\text{g}$	$2,0 \pm 0,5 \mu\text{g}$ NS
Thyreoidektomie	$2,9 \pm 0,3 \mu\text{g}$	$2,8 \pm 0,6 \mu\text{g}$ NS
Hypothyreose mit Struma	$2,4 \mu\text{g}$	$1,8 \mu\text{g}$
Hypothyreose ohne Struma	$2,3 \mu\text{g}$	$2,0 \mu\text{g}$

Tab. 22

** = $p < 0.001$

NS = nicht signifikant

5. Diskussion

5.1. Medikamentenauswahl

Ende der sechziger bis Anfang der siebziger Jahre ging man aufgrund von Untersuchungsergebnissen (DEVLIN et al., 1962; PILEGGI et al., 1965) davon aus, daß L-Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) in der Schilddrüse in einem Verhältnis von 2:1 bis 4:1 vorlägen und demzufolge auch in diesem Verhältnis aus der Schilddrüse sezerniert würden. Zu diesem Zeitpunkt war man noch auf chemische Analysen des Schilddrüsengewebes angewiesen, wobei man durch methodische Zersetzungsprozesse des T_4 zu dieser heute als falsch erwiesenen Annahme gekommen war.

In der Absicht die physiologischen Sekretionsverhältnisse zu imitieren, wurden in den USA Kombinationspräparate mit einem T_4 : T_3 -Verhältnis von 4:1 verabreicht, und in der Bundesrepublik Deutschland setzten sich Kombinationspräparate mit einem T_4 : T_3 -Verhältnis von 5:1 durch.

Unter dieser Therapie mit T_4 / T_3 -Kombinationspräparaten kam es zu hyperthyreoten T_3 -Blutspiegelwerten (WENZEL, 1974). Ebenso fanden SURKS und Mitarbeiter (1972) T_3 -Spitzen, von bis zu 4,5 ng/ml unter der Therapie mit Kombinationspräparaten mit einem T_4 : T_3 -Verhältnis von 4:1.

Weiterhin wies SCHMIDT (1980) auf die Gefahr hin, daß durch unphysiologisch hohe T_3 -Spitzen Myokardschäden und ischämische Komplikationen wie Stenokardien und Herzinfarkte ausgelöst werden könnten.

Keine Berücksichtigung fanden bei dieser Therapie die unterschiedlichen Resorptions- und Eliminationsraten dieser beiden Hormone. So fand HAYS (1970) für L-Trijodthyronin eine durchschnittliche Resorptionsrate von 95,4% innerhalb der ersten vier Stunden nach Aufnahme. Für L-Thyroxin ermittelte sie jedoch wesentlich niedrigere Resorptionsraten, und zwar von $41,7 \pm 9\%$ und $73,5 \pm 10,4\%$ (HAYS, 1968).

Außerdem wurde eine deutlich kürzere Halbwertszeit für L-Trijodthyronin (14 Std. bis 3 Tage) als für L-Thyroxin (ca. 7 Tage) gefunden (WENZEL, 1974; OPPENHEIMER et al., 1977).

Die suppressive Wirkung auf die TSH-Sekretion hat nach T_3 -Infusion eine Dauer von 7 Stunden; nach einer T_4 -Infusion bleibt der TRH-Wert für 22 Stunden supprimiert (LARSEN, 1982).

Obwohl die Affinität von T_3 zu den Schilddrüsenhormonrezeptoren ausgeprägter ist als die von T_4 (OPPENHEIMER et al., 1972) und sich T_3 im Laborversuch als viermal wirksamer erwies als T_4 (RAWSON, 1953; BLACKBRUN, 1954) konnte unter der T_3 -Therapie keine stärkere suppressive Wirkung auf die TSH-Sekretion festgestellt werden als unter LT_4 -Therapie (SABERI und UTIGER, 1974; WENZEL, 1978; HENGST, 1980).

Eine entscheidende Wende ergab sich aus der Entdeckung, daß das im Organismus umgesetzte Trijodthyronin zu ca. 90% in den verschiedenen Organen der Peripherie (Leber, Herz, Niere) durch Monodejodierung des von der Schilddrüse sezernierten L-Thyroxins entsteht (BRAVERMAN, INGBAR & STERLING, 1970).

In einer vergleichenden Untersuchung von L-Thyroxin und L-Trijodthyronin Präparaten stellten KOUTRAS et al. (1981) eine stärkere suppressive Wirkung auf die hypophysäre TSH-Sekretion unter L-Thyroxin-Medikation fest. Heutige Erkenntnisse sprechen dafür, daß die TSH-Sekretion durch die intrahypophysäre Konversion von T_4 zu T_3 reguliert wird, und die Serum- T_3 -Werte nur einen geringen Einfluß auf die TSH-Sekretion haben. Die Monodejodierung von L-Thyroxin erfolgt in der Hypophyse viel schneller als im peripheren Gewebe (SILVA & LARSEN, 1978; LARSEN et al., 1979).

Angeichts der großen Schwankungen der Serum- T_3 -Konzentrationen unter der T_4/T_3 -Kombinationstherapie wie auch unter einer L-Trijodthyronintherapie, der negativen Auswirkungen der unphysiologisch hohen T_3 -Spitzen und der relativen Ineffektivität des LT_3 bei der Suppression der TSH-Sekretion, wird von den

meisten Autoren (SURKS, 1972; EVERED, 1973; WENZEL, 1974; MAEDA, 1976; HESSE, 1977; SCHMIDT, 1980; KOUTRAS, 1981; LARSEN, 1982) eine Monotherapie mit L-Thyroxin empfohlen.

Da eine obligate T_4 zu T_3 -Konversion besteht, stellt L-Thyroxin ein ideales Depot-Präparat für L-Trijodthyronin dar (WENZEL, 1978).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurden alle Patienten der vorliegenden Untersuchung mit einem L-Thyroxin-Mono-Präparat behandelt.

5.2. Einnahmemodus von L-Thyroxin

Entscheidend für die Höhe der erforderlichen L-Thyroxin-Dosen zur vollständigen Suppression der TSH-Sekretion ist ohne Zweifel die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes. Wie Untersuchungen von HAYS (1968) zeigten, wird diese wesentlich durch die galenische Aufbereitung beeinflusst. So fand sie eine Resorptionsrate von $71,1\% \pm 9,0$ bei Verabreichung der Wirksubstanz T_4 in 0,1g Serum-Humanalbumin. Wurde der Wirkstoff jedoch in einer Gelatin-Kapsel mit der Füllsubstanz Laktose verabreicht, fand sich eine signifikant ($p < 0.01$) niedrigere Resorptionsrate von $41,7\% \pm 9,0$ SD.

Diese eindeutig schlechtere Resorption war, wie eine weitere Untersuchung von WENZEL und KIRSCHSIEPER (1977) zeigte, wohl eher auf die Gelatine-Kapsel als auf die Füllsubstanz Laktose zurückzuführen. Letztere fanden für ein kommerzielles LT_4 -Laktosepräparat in Tablettenform (HENNING), eine signifikant ($p < 0.001$) höhere Resorptionsquote ($70,6\% \pm 12,9$) als HAYS.

Mittlere Resorptionsraten von $48,0\% \pm 6,8$ SD wurden von SURKS et al. (1973) errechnet. Etwas bessere Resorptionsraten von $63,4\% \pm 9,9$ SD ermittelte ODDIE (1965). In beiden Studien (SURKS & ODDIE) erhielten die Patienten Synthriod^R, ein Präparat mit der Füllsubstanz Laktose. Eine Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse könnte in der abweichenden pharmazeutischen Zubereitung des Wirkstoffes zu den bei WENZEL & HAYS verwendeten Präparaten oder in einem unterschiedlichen Einnahme-Modus liegen.

Wie Untersuchungen von CHUNG & VON MIDDLEWORTH (1967) zeigten, kann LT_4 an intestinale Substanzen gebunden werden, woraus niedrigere Resorptionsraten im nicht nüchternen Zustand resultieren können. Auch nach den Ergebnissen von KRÜSKEMPER (1969) konnte angenommen werden, daß die LT_4 -Aufnahme im nüchternen Zustand höher sein würde.

Bestätigt wurde dies durch die Arbeit von WENZEL und KIRSCH-SIEPER (1977), die signifikant ($p < 0.001$) bessere Resorptionsraten im nüchternen Zustand ($79,9\% \pm 6,4$ SD für Laktose-Präparate; $78,6\% \pm 8,6$ SD für Maisstärke-Präparate) als bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme ($65,6\% \pm 9,0$ für Laktose-Präparate; $68,2\% \pm 10,4$ SD für Maisstärke-Präparate) ermittelten.

5.3. L-Thyroxin-Bedarf in Abhängigkeit vom vorhandenen Schilddrüsen-Parenchym

Verschiedene Untersuchungen (VAN MIDDLESWORTH, 1969; WÖHLER, 1974; DUICK, 1975; KRUGMAN, 1978; STUDER, 1978) weisen auf die Bedeutung von Zustand und Menge des Schilddrüsen-Parenchyms auf die Schilddrüsenhormon-Synthese hin.

Eine gewisse autonome Funktion der Schilddrüsen, unabhängig vom Hypothalamus-Hypophysen-Regelkreis, ist offensichtlich (KRUGMAN, 1978). So fand VAN MIDDLESWORTH (1969) in den Schilddrüsen hypophysektomierter Ratten weiterhin eine kontinuierliche Synthese von Thyroxin. DUICK (1975) beobachtete bei euthyreoten Patienten trotz suppressiver T_3 -Therapie eine kontinuierliche thyreoidale T_4 -Sekretion. Demgegenüber konnte er diese T_4 -Sekretion bei Patienten mit einer primären Hypothyreose unter T_3 -Medikation nicht finden.

Diskutiert wird auch die Möglichkeit einer minimalen TSH-Basalsekretion trotz adäquater L-Thyroxin-Therapie zur Suppression der TSH-Sekretion, die unterhalb der meßbaren Empfindlichkeit der meisten gegenwärtigen TSH-Messungen liegt (ADAMS, KENNEDEY & UTIGER, 1972; KOHLER, 1973; HOFFMAN, 1975; KOUTRAS, 1978).

Beim Vorhandensein von funktionstüchtigem Schilddrüsen-gewebe könnte es somit, trotz TSH-suppressiver Behandlung, zu einer Sezernierung minimaler Mengen Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) kommen. Die verabreichten L-Thyroxin-Dosen würden sich also zu dieser basalen T_4/T_3 -Sekretion addieren.

Bei der Unterteilung der Patienten in vier Gruppen bestand die Überlegung, daß sich die Patienten in Bezug auf die Menge des funktionstüchtigen Schilddrüsen-gewebes unterscheiden würden. Daraus könnten abweichend große Mengen basaler T_4 und T_3 -Sekretion resultieren. Dies könnte wiederum die Höhe der erforderlichen L-Thyroxinmenge zur Suppression der TSH-Sekretion beeinflussen.

5.3.1. LT_4 -Bedarf bei Patienten mit einer euthyreoten Struma

Für die Patienten mit einer Struma diffusa - mit dem angenommenen meisten funktionstüchtigen Schilddrüsengewebe - war aufgrund der erwähnten Überlegungen der niedrigste L-Thyroxin-Bedarf zu erwarten. Etwas höher sollte der L-Thyroxin-Bedarf, wegen der mehr oder weniger großen funktionsuntüchtigen "kalten Bezirke", bei der Struma nodosa liegen.

Wurde in der vorliegenden Untersuchung für die Patienten mit einer euthyreoten Struma diffusa ein täglicher L-Thyroxin-Bedarf von $137,5 \pm 27,9 \mu\text{g/d}$ bzw. $2,2 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$ ermittelt, so lagen die Werte von HOFFMAN (1977), bei allerdings nur drei untersuchten Patienten, bei $141,6 \mu\text{g/d}$ bzw. $2,4 \mu\text{g/kg/d}$.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen von KRUGMAN (1978) war nicht möglich, da die 12 von ihm untersuchten Patienten unterschiedliche Schilddrüsenstörungen aufwiesen (8 P. Struma nodosa, 2 P. Struma diffusa und 2 P. Hashimoto Thyreoiditis), und er keine Zuordnung der erforderlichen LT_4 -Suppressionsdosen zu den einzelnen Schilddrüsenstörungen aufzeigte. Der für diese Patienten ermittelte LT_4 -Bedarf betrug $198 \mu\text{g/d}$ bzw. $2,5 \mu\text{g/kg/d}$.

Suppressionsdosen von $2,5 \mu\text{g } LT_4$ pro kg Körpergewicht pro Tag gab SCHMIDT (1980) an, ohne jedoch genauere Angaben über die Art der Schilddrüsenstörung oder die Altersverteilung der einzelnen Patienten zu machen.

Die Frage, ob die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten L-Thyroxin-Suppressionsdosen signifikant unter den üblicherweise empfohlenen LT_4 -Dosen lagen, konnte wegen der geringen Stichprobe (3 Patienten) bei HOFFMAN (1977) nicht geklärt werden.

Ein Vergleich der absoluten Durchschnittswerte zeigte folgendes Bild:

Struma diffusa	LT ₄ -Bedarf/d	LT ₄ /kg/d
diese Untersuchung	137,5 ± 27,9 µg	2,2 µg
HOFFMAN	141,6 µg	2,4 µg

Tab. 23

Ein ähnliches Problem ergab sich auch bei der Beurteilung der L-Thyroxin-Dosen für die Patienten mit einer euthyreoten Struma nodosa. Wiesen die in der vorliegenden Untersuchung beurteilten Patienten einen L-Thyroxin-Bedarf von $133,0 \pm 30,9 \mu\text{g/d}$ bzw. $2,0 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$ auf, so lagen die Werte von HOFFMAN (1977) bei $133,0 \mu\text{g}$ bzw. $2,4 \mu\text{g/kg/d}$. Ein statistischer Vergleich war auch hier, bei nur 3 von HOFFMAN untersuchten Patienten, nicht möglich.

Struma nodosa	LT ₄ -Bedarf/d	LT ₄ -Bedarf/kg/d
diese Untersuchung	133,0 ± 30,9 µg	2,0 ± 0,5 µg
HOFFMAN	133,0 µg	2,4 µg

Tab. 24

Bei allen Untersuchungen (HOFFMAN, 1977; KRUGMAN, 1978; SCHMIDT, 1980) wurde der negative TRH-Test als Kriterium einer ausreichenden Suppression der TSH-Sekretion angesehen.

Da STOCK (1974) eine signifikante ($p < 0,01$) Korrelation zwischen dem Körpergewicht und der adäquaten LT₄-Dosis feststellte, ist sicher nur ein Vergleich der LT₄-Dosen pro kg Körper-

gewicht zulässig. Ein Vergleich des absoluten L-Thyroxin-Bedarfes pro Tag ist dagegen nicht sinnvoll.

Entgegen den Erwartungen konnte in der vorliegenden Untersuchung zwischen den beiden Gruppen, Struma diffusa und Struma nodosa, kein signifikanter Unterschied im Bezug auf den täglichen L-Thyroxin-Bedarf festgestellt werden.

Dieses etwas Überraschende Ergebnis könnte verschiedene Ursachen haben:

1. Trotz des Ausschlusses autonomer Bezirke innerhalb einer Struma nodosa, mittels Gamma-Kamera und quantitativer Suppressionsstudie, könnten sich kleinere autonome Bezirke entweder der Erfassung entzogen haben, oder unter der Therapie sich kleinere autonome Bezirke gebildet haben (STUDER, 1982). Daraus würde eine höhere thyreoidale Hormon-Sekretion resultieren, die wiederum den L-Thyroxin-Bedarf senken würde.

2. Möglicherweise könnte auch die unterschiedliche Altersverteilung der Patienten in diesen beiden Gruppen einen Einfluß auf den L-Thyroxin-Bedarf haben. Zeigte sich in der Gruppe II (Struma nodosa) eine annähernd homogene Altersverteilung, so lag der Erkrankungsgipfel bei den Patienten mit einer Struma diffusa bei 78% zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.

5.3.2. LT_4 -Bedarf bei Patienten nach Thyreoidektomie

Bei athyreoten Patienten, nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms mit anschließender ablativer Radiojod-Therapie, wurde der höchste LT_4 -Bedarf ermittelt, was mit den Ergebnissen von HOFFMAN (1977) übereinstimmt.

Der tägliche L-Thyroxin-Bedarf lag mit $188,9 \pm 32,2 \mu\text{g/d}$ bzw. $2,9 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$ signifikant ($p < 0.001$) höher als bei den Patienten mit einer euthyreoten Struma. Der von HOFFMAN (1977)

ermittelte L-Thyroxin-Bedarf für die Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms lag mit $220 \mu\text{g/d}$ bzw. $3,1 \mu\text{g/kg/d}$ über dem in der vorliegenden Untersuchung ermittelten L-Thyroxin-Bedarf. Die Abweichung war jedoch statistisch nicht signifikant.

Ein Vergleich der absoluten Durchschnittswerte zeigte folgendes Bild:

	LT_4/d	$\text{LT}_4/\text{kg/d}$
diese Untersuchung	$188,9 \pm 32,1 \mu\text{g}$	$2,9 \pm 0,5 \mu\text{g}$
HOFFMAN	$220,0 \mu\text{g}$	$3,1 \mu\text{g}$

Tab. 25

5.3.3. LT_4 -Bedarf bei Patienten mit einer Hypothyreose

Wie erwartet lag der ermittelte tägliche L-Thyroxin-Bedarf für die hypothyreoten Patienten zwischen dem L-Thyroxin-Bedarf der euthyreoten Strumapatienten und demjenigen der Patienten nach einer Thyreoidektomie. Allerdings konnte für die hypothyreoten Patienten kein signifikant höherer Hormonbedarf als für die euthyreoten Strumapatienten gefunden werden. Der errechnete Durchschnittswert lag bei $149,2 \pm 41,2 \mu\text{g LT}_4/\text{d}$ bzw. $2,1 \pm 0,5 \mu\text{g/kg/d}$.

Da die Gruppe IV sowohl Patienten mit einer Strumaentwicklung wie auch solche ohne Strumaentwicklung umfaßte, konnte man davon ausgehen, daß die Menge des vorhandenen funktionstüchtigen Schilddrüsenorgans von Patient zu Patient stark variieren würde.

Ein Vergleich dieser beiden Untersuchungsgruppen zeigte, wie vermutet wurde, einen auffällig ($2 P \leq 0,05$) höheren LT_4 -Bedarf

der Patienten ohne Strumabildung gegenüber denen mit einer Strumaentwicklung.

Weiterhin lag der Bedarf an LT_4 bei Patienten mit Hypothyreose ohne Strumabildung signifikant ($p < 0.001$) höher als bei den Patienten mit einer euthyreoten Struma.

Dies stimmt überein mit den Ergebnissen von EVERED (1973), der einen höheren LT_4 -Bedarf bei Patienten mit ausgeprägter Schilddrüsenstörung feststellte, als bei denen mit einem geringeren Grad des Schilddrüsenversagens.

Mehrere Autoren (EVERED, 1973; STOCK, 1974; MAEDA, 1976; ROSENBAUM, 1982) berechneten die Höhe der L-Thyroxin-Substitutions-Dosen für Patienten mit einer Hypothyreose (Übersicht siehe Tabelle 26).

Bei keiner dieser Untersuchungen fand jedoch die von ADAMS et al. (1972) ermittelte Erkenntnis Berücksichtigung, das die Menge des vorhandenen funktionstüchtigen Schilddrüsenorgans einen Einfluß auf die Höhe der erforderlichen L-Thyroxin-Substitutions-Dosen haben könnte. Bei der Untersuchung von EVERED (1973) befanden sich neben 17 Patienten mit einer idiopathischen Hypothyreose, 3 Patienten mit einer Hypothyreose nach Radiojodtherapie, sowie 2 Patienten nach einer subtotalen Thyreoidektomie. Der ermittelte durchschnittliche L-Thyroxin-Bedarf von $127 \mu\text{g/d}$ war jedoch auch wegen der fehlenden Angaben über das Körpergewicht der Patienten als Vergleichswert nicht brauchbar, da STOCK (1974) eine signifikante ($p < 0.01$) Korrelation zwischen dem Körpergewicht des Patienten und der erforderlichen LT_4 -Dosis nachwies. Deutlich wurde dieser Zusammenhang auch durch die Untersuchungsergebnisse von MAEDA (1976), der zwar einen niedrigen LT_4 -Bedarf von $115 \pm 32 \mu\text{g/d}$ bei den 40 von ihm untersuchten Patienten mit einer Hypothyreose feststellte, wegen des geringen Körpergewichts seiner Patienten (Japaner) jedoch auf einen Bedarf von $2,1 \mu\text{g } LT_4/\text{kg/d}$ kam. Auch hier war ein gültiger Vergleich nicht möglich, da die Studie sowohl Patienten mit einer chronischen Thyreoiditis

(28 P.) als auch Patienten nach einer Radiojodtherapie (7 P.), bzw. mit einer idiopathischen Hypothyreose (5 P.) umfaßte und eine Unterteilung der Patienten in solche mit einer Strumaentwicklung und solche ohne Strumaentwicklung nicht erfolgte. Durch die vorliegende Untersuchung konnte jedoch gezeigt werden, daß zwischen diesen beiden Patientengruppen (mit und ohne Strumabildung) in Bezug auf ihren täglichen L-Thyroxinbedarf ein auffälliger ($p \leq 0.05$) Unterschied besteht.

Da sowohl durch frühere Ergebnisse (HOFFMAN, 1977) als auch durch die vorliegende Untersuchung ein höherer LT_4 -Bedarf für die Patienten nach einer Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms nachgewiesen wurde, könnten die von STOCK (1974) ermittelten höheren LT_4 -Dosen von $2,3 \mu\text{g/kg/d}$ für die Patienten mit einer Hypothyreose durch die Aufnahme von 11 Patienten mit einem Schilddrüsenmalignom in diese Gruppe bedingt sein.

Ähnliche Schwierigkeiten ergaben sich auch bei dem Vergleich mit den Untersuchungsergebnissen von ROSENBAUM (1982), da die von ihm untersuchte Patientengruppe sowohl idiopathische Hypothyreose (11 P.), chronische Thyreoiditen (8 P.) wie auch Hypothyreosen, die im Anschluß an eine Radiojodtherapie (23 P.), bzw. nach einer Operation (4 P.) aufgetreten waren, umfaßte.

Grundsätzlich sollte aus der vorgelegten Studie eine etwas höhere LT_4 -Dosis bei Hypothyreose-Patienten resultieren als in den genannten Veröffentlichungen. Aus eingangs erwähnten Gründen der Vergleichbarkeit zu Struma-Patienten erfolgte die Dosissteigerung bis zum negativen Ausfall des TRH-Testes, während andere Autoren lediglich die Substitution bis zum Erreichen normaler Serum-TSH-Werte anstrebten.

	LT ₄ /d	LT ₄ /kg/d
EVERED (1973)	127,0 µg	
STOCK (1974)	169,0 ± 66,0 µg	2,3 ± 0,7 µg
MAEDA (1976)	115,0 ± 32,0 µg	2,1 ± 0,6 µg
vorliegende Studie (gesamt)	149,2 ± 41,2 µg	2,1 ± 0,5 µg
vorliegende Studie (ohne Struma)	155,9 ± 45 µg	2,1 ± 0,6 µg
vorliegende Studie (mit Struma)	137,5 ± 31 µg	2,0 ± 0,5 µg
ROSENBAUM (1982) >65 Jahre	118,0 ± 7 µg	1,9 ± 0,1 µg
vorliegende Studie >65 Jahre	137,0 µg	2,0 µg
ROSENBAUM (1982) <65 Jahre	158 ± 10 µg	2,1 ± 0,1 µg
vorliegende Studie <65 Jahre	155,9 µg	2,1 µg

Tab. 26

Überblick auf den von den verschiedenen Untersuchungsgruppen ermittelten L-Thyroxin-Bedarf für Patienten mit einer Hypothyreose.

5.4. LT_4 -Bedarf in Abhängigkeit vom Lebensalter

Eine Altersabhängigkeit des L-Thyroxin-Bedarfs bei Struma-Patienten stellte SCHMIDT (1980) fest. So ermittelte er für die Behandlung juveniler diffuser Strumen Erhaltungsdosen zwischen 150-300 $\mu\text{g/d}$, während die Erhaltungsdosen bei diffusen Strumen Erwachsener zwischen 150-200 $\mu\text{g/d}$ lagen. Bei regressiv veränderten Strumen ermittelte er Erhaltungsdosen von 150-200 $\mu\text{g/d}$; wohingegen der L-Thyroxin-Bedarf bei Altersstrumen (60-80jährigen und ältere) zwischen 75-150 $\mu\text{g/d}$ lag.

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der täglich notwendigen L-Thyroxin-Dosis zur Suppression der TSH-Sekretion und dem Alter der Patienten festgestellt werden, wenn der LT_4 -Bedarf pro kg Körpergewicht in Abhängigkeit vom Alter der Patienten ausgedrückt wurde. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen für jüngere Patienten ein signifikant (Struma diffusa $p < 0.05$; Struma nodosa $p < 0.01$) höherer LT_4 -Bedarf als für ältere Patienten.

Für die Patienten bis zum 29. Lebensjahr lag der LT_4 -Bedarf bei $2,4 \pm 0,5 \mu\text{g}$ bzw. $2,3 \pm 0,6 \mu\text{g/kg/d}$, wohingegen der L-Thyroxin-Bedarf bei den Patienten, die älter als 50 Jahre waren, $1,9 \pm 0,4 \mu\text{g}$ bzw. $1,8 \pm 0,4 \mu\text{g/kg/d}$ betrug.

Für die festgestellte Altersabhängigkeit der notwendigen LT_4 -Dosen bieten sich verschiedene Erklärungen an. Zu diskutieren ist die Beobachtung, daß bei weiblichen Patienten mit dem Eintritt der Menopause eine Abnahme der zuvor relativ höheren TSH-Antwort im TRH-Test einsetzt, was wahrscheinlich nicht so sehr auf veränderte Östrogen-Spiegel zurückzuführen ist, sondern auf einen Shift-Mechanismus auf der Hypothalamus-Hypophysebene hinweist (WENZEL, 1974).

Eine wahrscheinlichere Ursache ist darin zu sehen, daß sich mit dem Fortbestehen der Schilddrüsenerkrankung vermehrt kleinere autonome Bezirke bilden, die eine höhere T_4 - und T_3 -Sekretion bewirken und somit den LT_4 -Bedarf senken (STUDER, 1982).

Diese Entstehung autonomer Follikel bietet auch eine Erklärung dafür, daß die bei den Strumapatienten beobachtete Altersabhängigkeit der erforderlichen LT_4 -Dosen zur Suppression der TSH-Sekretion bei athyreoten Patienten nicht gefunden wurde.

Der von ROSENBAUM (1982) festgestellte signifikante ($p < 0.001$) geringere Bedarf an LT_4 bei Patienten mit einer Hypothyreose nach dem 65. Lebensjahr konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Faßte man die Patienten mit einer Hypothyreose ohne Strumaentwicklung zusammen, ergab sich gegenüber den Ergebnissen von ROSENBAUM (1982) für die Patienten nach dem 65. Lebensjahr (Tab. 19) einen höheren L-Thyroxin-Bedarf als für die jüngeren Patienten.

Ein strengerer Vergleich zu dem Patientengut von ROSENBAUM war nicht möglich, weil in jener Studie auch Patienten nach Operationen oder Radiojodtherapie (also möglicher Restautonomie) berücksichtigt worden waren.

5.5. LT_4 -Bedarf in Abhängigkeit zum Einnahmemodus

Da sowohl CHUNG und VON MIDDLESWORTH (1967), KRÜSKEMPER (1969) als auch WENZEL und KIRSCHSIEPER (1977) einen negativen Einfluß auf die LT_4 -Resorption durch die Nahrungsaufnahme beobachteten, wurde dem Einnahmemodus in der vorliegenden Untersuchung besondere Bedeutung beigemessen.

Bei dem Vergleich von Patienten, die das Medikament entweder mit der Nahrung zu sich genommen hatten oder die LT_4 -Dosen auf nüchternen Magen einnahmen, wurde eine Steigerung der Resorptionsrate durch die Nüchterneinnahme um ca. 10% beschrieben (WENZEL & KIRSCHSIEPER, 1977). Die Versuchsanordnung der vorliegenden Studie sollte diese Erkenntnisse erhärten beziehungsweise mögliche individuelle Schwankungen bei der Resorptionsrate aufdecken. Entgegen der Untersuchung von WENZEL und KIRSCHSIEPER (1977) wurde durch diese Studie die unterschiedliche Resorptionsrate beim gleichen Individuum einmal bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme und anschließend bei Nüchterneinnahme überprüft. Die Versuchsanordnung bezog sich hierbei auf die Erkenntnisse von HOFFMAN (1977), daß durch geringe Dosissteigerung von $20 \pm 10 \mu g LT_4/d$ subnormale TSH-Antworten auf TRH-Belastung vollständig zu supprimieren sind. Alle Patienten nahmen zunächst ihre LT_4 -Dosen mit der Nahrung zu sich. Erst wenn bei gleicher Dosis unter Nüchterneinnahme kein negativer TRH-Test zu erzielen war, wurde die Dosis schrittweise erhöht. Bei 75% der Patienten konnte durch diese Umstellung der Medikamenteneinnahme auf nüchternen Magen ohne weitere Dosissteigerung eine vollständige Suppression der TSH-Sekretion erreicht werden.

Weiterhin konnte gezeigt werden, daß der LT_4 -Bedarf durch die Nüchterneinnahme des Medikamentes deutlich zu senken ist (Tab. 22). Ein statistisch signifikanter ($p < 0.001$) Unterschied wurde allerdings nur bei den Patienten mit einer Struma diffusa gefunden. Wahrscheinlich spielt bei den Patienten mit einer Struma nodosa Schilddrüsenparenchym mit kleineren autonomen

Bezirken eine größere Rolle. Unterschiedlich starke Störungen der T_4 -zu T_3 -Konversion durch unterschiedlichen Krankheitsstatus könnten eine Erklärung für den fehlenden statistischen Unterschied des LT_4 -Bedarfes bei den Patienten mit einer Thyreoidektomie sein. Negative Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Magenbeschwerden wurden von den Patienten nicht angegeben.

Die Nüchterneinnahme von L-Thyroxin ist aus verschiedenen Gründen zu befürworten: Neben der Senkung des LT_4 -Bedarfes mit verminderter Gefahr einer Überdosierung sind insbesondere die bei gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, durch unterschiedlich starke Bindung von LT_4 an intestinale Substanzen größere Schwankungen der Resorptionsrate zu vermeiden. Es könnten durch die weniger sichere Resorption bei simultaner Nahrungsaufnahme kürzere oder längere Unterbrechungen der TSH-Suppression verursacht werden, welche sich negativ auf die Strumaverkleinerung auswirken könnten.

5.6. Schilddrüsenhormon-Konzentration im Serum während L-Thyroxin-Medikation

Zum Ausschluß einer möglichen LT_4 -Überdosierung wurden die T_4 - und T_3 -Konzentrationen im Serum überprüft.

5.6.1. T_4 -Konzentrationen

In der vorliegenden Untersuchung lagen die T_4 -Serum-Konzentrationen bei den meisten mit L-Thyroxin behandelten Patienten innerhalb des Normalbereiches. Lediglich 19% der Probanden wiesen gering oberhalb der Normalgrenze liegende T_4 -Werte auf.

Diese Ergebnisse weichen somit erheblich von den Beobachtungen von INGBAR (1982) ab, der bei über 50% der mit L-Thyroxin behandelten Patienten erhöhte T_4 -Werte fand. SALMON (1982) beobachtete bei allen mit LT_4 behandelten Patienten erhöhte T_4 -Werte; er vermerkte jedoch selbst, daß durch die Anlage der Studie offensichtlich vor allem Patienten in die Untersuchung aufgenommen worden waren, die durch erhöhte T_4 -Werte aufgefallen waren.

Für das Zustandekommen der unterschiedlichen Befunde können mehrere Ursachen in Betracht genommen werden.

Methodisch bedingte Abweichungen erscheinen unwahrscheinlich, weil INGBAR (1982) mit einer kompetitiven Bindungs-Analyse allgemein niedrigere T_4 -Konzentrationen beobachtete als bei der in der vorliegenden Untersuchung verwendeten RIA-Methode. Eine Überdosierung der Patienten war bei INGBAR sowie bei SALMON nicht sicher auszuschließen, weil die Hormonbehandlung ohne Berücksichtigung der Art der Schilddrüsenstörung, dem Alter der Patienten noch der Resorptionsrate und der Bioverfügbarkeit des Medikamentes vorgenommen wurde. So umfaßte die Studie von INGBAR (1982) sowohl Patienten mit nicht-toxischen Strumen, spon-

tan aufgetretene Hypothyreosen als auch solche nach einer Radiojodtherapie (mit möglichem autonomem Restgewebe). Bei SALMON (1982) finden sich keine Angaben über die Art der Schilddrüsenstörungen der von ihm untersuchten Patienten. Weiterhin erfolgte die Therapiekontrolle weder bei INGBAR noch bei SALMON mittels des TRH-Testes. Normale bzw. unter der Nachweisbarkeitsgrenze liegende TSH-Basalwerte lassen jedoch keine exakte Justierung einer LT_4 -Behandlung zu und können so eher zu einer Überdosierung führen (GLIMETTE & SQUIRE, 1982). Diese Gefahr besteht insbesondere bei Struma-Patienten, die nach einem starren Behandlungsschema behandelt werden.

Insgesamt erhielten die von INGBAR (1982) behandelten Patienten höhere L-Thyroxin-Erhaltungsdosen als die Patienten der vorliegenden Untersuchung.

Das seltene Vorkommen überhöhter T_4 -Konzentrationen bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung kann sicher auf die bessere individuelle Austestung der notwendigen L-Thyroxin-Dosen zurückgeführt werden.

5.6.2. T_3 -Konzentrationen

Im Gegensatz zu der Bedeutung der Serum- T_4 -Konzentration in der Diagnostik, ist die Kontrolle der T_3 -Werte unter der L-Thyroxintherapie von größerer Bedeutung.

Wie Untersuchungen von MAEDA (1976) zeigten, finden sich nur selten normale TSH-Werte bei hypothyreoten Patienten unter LT_4 -Therapie, wenn nicht neben normalen T_4 -Konzentrationen auch normale T_3 -Werte erreicht werden.

Durch die L-Thyroxin-Therapie wird die thyreoidale Ausschüttung von T_4 und T_3 weitgehend reduziert und das gesamte Trijodthyronin (T_3) entsteht durch die periphere Konversion von T_4 zu T_3 . Die Dejodierung des Thyroxins erfolgt auf verschie-

denen Wegen und es entsteht sowohl das physiologisch wirksame Hormon T_3 wie auch das Stoffwechsel inaktive reverse T_3 (SURKS & OPPENHEIMER, 1970). Der Anteil des jeweiligen Abbauweges wird durch verschiedene Faktoren, wie chronische Erkrankungen, Fasten und Streß, modifiziert (VAGENAKIS, 1975; BERMUDEZ, 1975). Hohe T_4 -Serumkonzentrationen scheinen den Abbau des rT_3 zu hemmen und reverse T_3 scheint seinerseits die Konversion von T_4 zu T_3 zu inhibieren (CHOPRA, 1977; JOHANSON, 1979; HÖFFKEN, 1977). Dies könnte auch erklären, warum nach L-Thyroxin-Bolus-Dosen von 2 bis 3 mg bei den so behandelten Patienten keine Hyperthyreosezeichen oder kardiale Nebenwirkungen beobachtet wurden, obwohl die T_4 -Spiegel signifikant erhöht waren (WENZEL, 1974; ZECHMANN, 1975; HOFF, 1979).

Möglicherweise besteht auch bei einigen Schilddrüsenstörungen eine Verlangsamung der Konversionsrate von T_4 zu T_3 (SHIMOKA, 1974; BURR et al., 1975).

Unter der L-Thyroxin-Therapie erfolgt innerhalb der ersten 3 Monate ein kontinuierlicher Anstieg der T_4 -Konzentration, wohingegen der Anstieg von T_3 und rT_3 minimal ist (JOHANSON, 1979). Es kommt zu einer Verschiebung des T_3/T_4 -Verhältnisses in Richtung von T_4 (STERLING, 1975; JOHANSON, 1979; SALMON, 1982; SQUIRE & GLIMETTE, 1982; INGBAR, 1982). Es können hochnormale, scheinbar hyperthyreote T_4 -Konzentrationen bei gleichzeitig niedrigen oder normalen T_3 -Konzentrationen gefunden werden (HOFF, 1979). Auch die FT_4 -Werte zeigen unter der LT_4 -Therapie größere Schwankungen und sind zu höheren Werten verschoben als bei unbehandelten euthyreoten Probanden (MIEDGLEY, 1981; GILES, 1982; SALMON, 1982).

Untersuchungen von HÜFNER (1977) zeigen, daß die alleinige Normalisierung der T_3 -Serumkonzentration zur Suppression der TSH-Sekretion nicht ausreicht. Erst die Erhöhung der T_4 - und rT_3 -Konzentration in den Normalbereich bewirkt das Absinken der TSH-Ausschüttung zur Norm. So können zum Beispiel bei einer Hypothyreose deutlich erhöhte TSH-Werte und erniedrigte T_4 -Konzentrationen gefunden werden, bei gleichzeitig normalen T_3 -

Serumwerten. Möglicherweise ist bei diesen Patienten die T_3 -Konzentration in der cerebralen Cortex erniedrigt, unabhängig von normalen T_3 -Serumkonzentrationen (LARSEN, 1982). Für die Suppression der TSH-Freisetzung ist offensichtlich die intrahypophysäre Konversion von T_4 zu T_3 von entscheidender Bedeutung (KOUTRAS, 1981) die unabhängig von Leberzellschädigung oder Propylthiouracil-Therapie erfolgt (LARSEN, 1982). Die Besetzung der Kernrezeptoren in der Hypophyse durch T_3 ist der gegenwärtig diskutierte Mechanismus der Regulation der TSH-Sekretion.

Zusammenfassend kann festgestellt werden: nur beim Ausbleiben einer TSH-Antwort auf TRH-Stimulation ist von einer ausreichenden Dosierung der L-Thyroxin-Therapie auszugehen. Die alleinige Kontrolle der Serumkonzentrationen der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) läßt keine Aussage über eine Supprimierung der Schilddrüse zu. Eine Überdosierung mit LT_4 sollte jedoch durch die Überprüfung der T_3 -Serumkonzentration ausgeschlossen werden. Unter der L-Thyroxin-Therapie scheint die T_3 -Konzentration Serum ein zuverlässigerer Indikator für den metabolischen Zustand zu sein als die T_4 -Serumkonzentration (INGBAR, 1982; SALMON, 1982).

5.7. Therapiekontrolle

Die optimalen L-Thyroxin-Dosen wurden in der vorliegenden Untersuchung durch den TRH-Test ermittelt, welcher von den meisten Autoren (PICKARDT, 1972; WENZEL, 1974; ROTHENBUCHNER, 1976; HOFFMAN, 1977; KRUGMAN & HERSHMAN, 1978; SCHMIDT, 1980; HENGST, 1980; RUDORFF, 1981; BIRSACK, 1982; PERRILD, 1982; SQUIRE & GLIMETTE, 1982) als das zuverlässigste Kriterium einer ausreichenden Suppressionsbehandlung angesehen wird.

Bei den Untersuchungen von HOFFMAN (1977) erwiesen sich andere Methoden zur Einschätzung der TSH-Suppression als nicht befriedigend. KRUGMAN und HERSHMAN (1978) betonten die hohe Spezifität des TRH-Testes bei der Beurteilung der TSH-Sekretion und befürworteten die Einführung des TRH-Testes als notwendiges Kriterium der Therapiekontrolle bei Strumapatienten. Unter Hormontherapie kommt dem TRH-Test größere Bedeutung zu als der Medikamentendosis oder den Serum-Konzentrationen von T_4 und T_3 (PERRILD, 1982). Nur durch den TRH-Test ist eine exakte Beurteilung der erforderlichen L-Thyroxin-Dosen möglich (SQUIRE & GLIMETTE, 1982).

Andere Autoren (PFANNENSTIEL, 1980; REINWEIN, 1981) begnügen sich damit, speziell bei der Strumabehandlung, die Therapie nach klinischen Kriterien, Kontrolle der T_4 und T_3 -Konzentration im Serum und oder dem basalen TSH-Wert zu beurteilen. Nicht meßbare TSH-Konzentrationen können jedoch nicht dahingehend beurteilt werden, daß die TSH-Sekretion supprimiert ist (HOFFMAN, 1977). Die meisten TSH-Assays unterscheiden nicht ausreichend genug zwischen normalen TSH-Werten und nicht meßbaren TSH-Werten (KRUGMAN & HERSHMAN, 1978). Weiterhin bestehen tageszeitliche Schwankungen der TSH-Ausschüttung. Die höchste TSH-Serumkonzentration wird zwischen 22.00 und 02.00 Uhr gemessen. Tagsüber gefundene, nichtmeßbare TSH-Werte bieten keine Garantie dafür, daß die TSH-Konzentration zu einem anderen Zeitpunkt (nachts) nicht trotzdem erhöht ist (PATEL, 1972). Die TSH-Suppression besteht demgegenüber bei einem negativen

TRH-Test gleichbleibend über 24 Stunden (HOFFMAN, 1977). Entscheidend jedoch ist, daß bei normalen Schilddrüsenhormonkonzentrationen im Serum und normalen TSH-Basalwerten eine präklinische Hypothyreose bzw. eine Unterdosierung bei der L-Thyroxin-Behandlung nicht auszuschließen sind (WENZEL, 1974; ROTHENBUCHNER, 1976; LARSEN, 1982; SQUIRE & GLIMETTE, 1982).

Weiterhin ist zur Verkleinerung einer Schilddrüse nicht nur die Normalisierung eines eventuell erhöhten Serum-TSH-Spiegels notwendig, sondern auch eine Suppression der TSH-Antwort auf TRH-Belastung, da die normale Stimulierbarkeit der TSH-Sekretion zur Unterhaltung einer Struma genügt (PICKARDT, 1972). Dabei ist die Strumaverkleinerung umso erfolgreicher, je niedriger der TSH-Wert im TRH-Test eine halbe Stunde nach TRH-Injektion ist (HENGST, 1981). Hierzu werden Dosen von mindestens 400 µg TRH i.v. empfohlen (WENZEL, 1975), da die TSH-Antwort durch die Erhöhung der TRH-Dosen bis 400 µg signifikant zu steigern ist (SNYDER & UTIGER, 1972; OTSUKI, 1972). Beim oralen TRH-Test sind 100 bis 400fach höhere Dosen erforderlich, um eine TSH-Freisetzung wie nach intravenöser Verabreichung zu erzielen (ROTHENBUCHNER, 1976), die maximale TSH-Ausschüttung erfolgt innerhalb von 2 bis 5 Stunden.

Zu erwähnen ist, daß auch bei negativem TRH-Test eine, mit den heute üblichen Methoden nicht meßbare, basale TSH-Sekretion postuliert wurde (ADAMS, 1972; KOUTRAS, 1978), was bedeuten könnte, daß die LT_4 -Dosen so zu steigern sind, bis die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse komplett supprimiert ist. Hierzu wären signifikant ($p < 0.05$ bis $p < 0.001$) höhere LT_4 -Dosen erforderlich (KOUTRAS, 1980) und die Überprüfung der Therapie müßte mit der von KOUTRAS (1980) empfohlenen ^{131}Jod -Aufnahme erfolgen.

Aus mehreren Gründen erscheint die ^{131}Jod -Aufnahme zur Therapiekontrolle nicht in dem Maße geeignet, wie der TRH-Test:

1. Die Inkorporation von ^{131}Jod würde eine relativ hohe (unnötige) Strahlenbelastung bedeuten.

2. Die ^{131}Jod -Aufnahme ermöglicht nur eine indirekte Beurteilung der TSH-Sekretion.
3. Wegen des häufig nicht zu beurteilenden endogenen Jodpools ist die ^{131}Jod -Aufnahme sehr unsicher.
4. Die oft relativ niedrige thyreoidale ^{131}Jod -Aufnahme vor der Behandlung macht die Beurteilung des Therapieeffektes häufig schwierig.
5. Die ^{131}Jod -Aufnahme ist teuer und unbequem für die Patienten.
6. Eine Überdosierung von L-Thyroxin ist nicht auszuschließen.

Auch bei höheren L-Thyroxin-Dosen ist es nur selten möglich, die ^{131}Jod -Aufnahme bis nahe Null zu supprimieren (KRUGMAN & HERSHMAN, 1978). Bei Dosen von $200\text{ }\mu\text{g LT}_4$ konnte KOUTRAS (1978) bei 100% der von ihm untersuchten Patienten einen negativen TRH-Test beobachten, während gleichzeitig bei nur 54,2% die ^{131}Jod -Aufnahme gegen Null ging.

Da eine enge Korrelation ($r = 0,24$, $p < 0,01$; bei KRUGMAN & HERSHMAN, 1978) zwischen der Suppression der TSH-Antwort auf TRH-Belastung und der 24 Std. Aufnahme für ^{131}Jod nachgewiesen wurde, kann der TRH-Test für den klinischen Gebrauch als Methode der Wahl bei der Behandlungskontrolle angesehen werden.

5.8. Therapieerfolg

Durch Erfragen des subjektiven Befindens, Halsumfang-Messung, Körpergewichtskontrolle und Ermittlung der biochemischen Parameter wie TRH-Test, T_4 und T_3 -Konzentrationsbestimmungen, wurde der Therapieerfolg der vorliegenden Untersuchung beurteilt. Die klinische Beurteilung war insofern unbefriedigend, als zum Zeitpunkt der longitudinalen Untersuchung die inzwischen bewährte sonografische Volumenbestimmung von Strumen noch nicht zur Verfügung stand. Da jedoch nur ein Untersucher die Messung des Halsumfanges durchführte, konnte die Fehlerabweichung sicher niedrig gehalten werden.

Demgegenüber gewährt die Kontrolle der biochemischen Parameter eine sichere Aussage.

Die in der vorliegenden Untersuchung ermittelten Therapieerfolge bezüglich der Verkleinerung einer Struma von 75% für Patienten mit einer Struma diffusa, 71% bei Struma nodosa und von 100% bei den Patienten mit einer Hypothyreose mit gleichzeitiger Strumaentwicklung stimmten weitgehend mit den von anderen Autoren beschriebenen Erfolgsquoten überein. Im Durchschnitt wurden für Europa Erfolgsquoten von 73,6% angegeben (EMRICH, 1981). PFANNENSTIEL (1979) erreichte Therapieerfolge von 75% bei Patienten mit einer Struma diffusa. Erfolgsquoten von 89% für Patienten mit einer Struma diffusa und von 66% für Patienten mit einer Struma nodosa teilte SCHMIDT (1980) mit.

Im Gegensatz zu SCHMIDT (1980), der eine Aussage über den Therapieerfolg erst nach einer mindestens 3jährigen Hormonbehandlung machte, wurde bei vielen Patienten der vorliegenden Untersuchung der Behandlungserfolg nach einer wesentlich kürzeren Zeitspanne beurteilt, wodurch sich wahrscheinlich die etwas höhere Erfolgsrate von SCHMIDT (1980) erklärt. Eine Erfolgsquote von 60% nach einjähriger Therapie konnte durch Weiterbehandlung innerhalb von 2-3 Jahren um weitere 25% gesteigert werden (ASTWOOD & CASSIDY, 1960; HERRMANN, 1978).

Ohne Zweifel hängt der Therapieerfolg weitgehend von dem sog. Compliance-Verhalten der Patienten ab. Man versteht darunter das Ausmaß der Übereinstimmung der therapeutischen Empfehlung durch den Arzt mit der Ausführung dieser Empfehlung durch den Patienten.

Modifiziert wird das Compliance-Verhalten durch die Art der Erkrankung, die Form und die Dauer der Behandlung, die Wartezeit in der Ambulanz, die Verständlichkeit der ärztlichen Anordnung sowie durch situative und interaktionelle Faktoren der Arzt-Patienten-Beziehung (HERRMANN, 1981).

Da die Einsicht der Patienten in die Notwendigkeit der Behandlung das Compliance-Verhalten entscheidend beeinflusst, war es nicht Überraschend, daß in der vorliegenden Studie die Patienten nach einer Thyreoidektomie und auch die Patienten mit einer ausgeprägten Hypothyreose im Sinne eines Myxödems in allen Fällen die Therapie einhielten. Dies könnte dahingehend mit den Beobachtungen von HERRMANN (1981) übereinstimmen, daß tendenziell die Compliancerate bei Patienten mit einer akuten Erkrankung, als die möglicherweise eine Thyreoidektomie wie auch das Myxödem von den Patienten empfunden wird, besser ist als bei langjähriger oder chronischer Erkrankung. Doch auch bei der "Dauer-Behandlung" von euthyreoten Strumapatienten lag die Non-Compliancerate, durch intensive Betreuung, persönliche Gespräche und Aufklärung mit 9% relativ niedrig. CLOSSEN und KIKAGAWA (1975) berichteten von Non-Complianceraten bei Antazida von 83%, bei Antihypertensiva von 39%, bei Insulin und Antidiabetika von 22% und bei Herzmitteln von 11%.

Die auf Befragung zugegebene Nichteinhaltung der Therapie bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung wurde nach weiteren Gesprächen aufgegeben, was durch das Erreichen eines negativen TRH-Testes objektiv überprüft werden konnte.

Begünstigt wurden diese positiven Ergebnisse sicher durch die persönliche Betreuung der Patienten durch nur einen Arzt, im Gegensatz zu der relativ anonymen Behandlung in einem größeren

endokrinologischen Ambulatorium. So betonte HERRMANN (1981) die günstige Beeinflussung der Compliancerate durch einen individuellen Termin bei einem bestimmten Arzt. Auch scheint das Bestelltermin-Verfahren sich als günstig zu erweisen. So fanden ROCKART und HOFMANN (1969) bei Wartezeiten von 85 Minuten eine Abbrechquote von 27% wohingegen die Abbrechquote bei einer Wartezeit von 35 min. nur bei 13% lag. Es wurde dabei angenommen, daß die Abbrechquote durch die Einbestellung des Patienten zu einem bestimmten Arzt zu einem individuellen Termin noch weiter zu senken sei. Die von KRIPNOWSKI (1982 - Universitätsklinik - Düsseldorf) ermittelten Non-Compliancequoten von 32% bei Patienten nach einer einjährigen Strumabehandlung könnte möglicherweise durch die relative Anonymität wie auch durch längere Wartezeiten bedingt sein.

Die Möglichkeit einer einfachen aber objektiven Überprüfung des Compliance-Verhaltens der Patienten ist nicht immer gegeben. Im Falle der Schilddrüsenhormonbehandlung steht uns jedoch durch den TRH-Test eine einfache und genaue Methode zur Verfügung. Die Bedeutung des TRH-Testes wird unterstrichen durch die Beobachtung von KRIPOWSKI (1982), daß bezüglich der T_4 - und T_3 -Konzentrationen keine signifikante Differenz zwischen den compliant- und den non-compliant Patienten gefunden werden konnte. Bei allen Non-Compliance-Patienten war der TRH-Test jedoch positiv, und somit konnte er als ein objektives Kriterium zur Beurteilung des Compliance-Verhaltens der Patienten angesehen werden.

PFANNENSTIEL (1981) schlug zur Vermeidung unbefriedigender Therapieerfolge durch ungenügende Compliance der Patienten hohe L-Thyroxin-Dosen von 200-500 µg/d vor, um so einen Ausgleich für eventuell vergessene Tabletteneinnahme zu schaffen. Diese Empfehlung erscheint aus verschiedenen Gründen ungünstig:

1. Überhöhte L-Thyroxin-Dosen verursachen verstärkte Nebenwirkungen wie Unruhe, Angstgefühle und Schlafstörungen.

2. Durch das Auftreten von Nebenwirkungen wird die Bereitschaft, die Therapie fortzuführen, herabgesetzt.
3. Schädigungen durch eine längerjährige iatrogene (milde) Hyperthyreose sind nicht auszuschließen, z.B. sind Verminderungen der Knochendichte unter dem Einfluß längerer Zeit erhöhter T_3 - und T_4 -Konzentrationen bekannt (MOSEKILDE, 1977; FALLON, 1983).
4. Der TRH-Test stellt ein objektives Kriterium für das Compliance bzw. Non-Compliance-Verhalten der Patienten dar (KRIPOWSKI, 1982; SQUIRE & GLIMETTE, 1982).

6. Zusammenfassung

Auf Grund der vorliegenden Untersuchung ist davon auszugehen, daß die Höhe der notwendigen L-Thyroxin-Dosis zur Suppression der TSH-Sekretion von mehreren Faktoren beeinflußt wird.

1. Es muß dem Zustand des vorhandenen Schilddrüsengewebes mehr Bedeutung als bisher beigemessen werden. Dies zeigt der signifikante ($p < 0.001$) Unterschied des LT_4 -Bedarfes zwischen athyreoten und Struma-Patienten.
2. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahren) wurde ein signifikanter Rückgang des LT_4 -Bedarfes beobachtet (Struma diffusa: $p < 0.05$; Struma nodosa: $p < 0.01$), der möglicherweise auf die Bildung kleinerer autonomer Bezirke im Schilddrüsengewebe, bei längerem Bestehen, zurückzuführen ist.
3. Schwankungen der Resorptionsraten sind durch die Einnahme des Medikamentes auf nüchternen Magen weitgehend zu vermeiden. Gleichzeitig kann durch diesen Einnahme-Modus eine Reduktion des L-Thyroxin-Bedarfes erreicht werden.
4. Intensive Betreuung und das Akzeptieren des Patienten als Partner erhöht die Compliancerate und somit den Therapieerfolg. Der TRH-Test ist der beste Parameter für eine objektive Beurteilung.
5. Eine individuelle Titrierung des LT_4 -Bedarfes mittels TRH-Test ist unerläßlich. Die multifaktorielle Einflußnahme auf den L-Thyroxin-Bedarf zeigt, daß die Behandlung mit Schilddrüsenhormonen an Hand eines starren Behandlungsschemas nicht sinnvoll ist. Unter- bzw. Überdosierung sind nicht auszuschließen. Die Berücksichtigung der Schilddrüsenstörung (Zustand des Parenchyms), des Gewichtes des Patienten, des Alters der Patienten und des Einnahmemodus können nur Anhaltspunkte für die Dosisberechnung sein.
6. Weiterhin scheint die T_3 -Serumkonzentration unter der L-Thyroxin-Therapie, vor der Serum- T_4 -Konzentration, der bessere Indikator für den metabolischen Zustand des Patienten zu sein.

7. Literaturübersicht

1. ADAMS, D.D., T.H. Kennedy & R.D. Utiger:
Comparisons of bioassay and immunoassay measurements
of serum thyrotropin (TSH) and study of TSH levels
of immunoassay of serum concentrates.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 1074, 1972
2. ASTWOOD, E.B., C.E. Cassidy & G.D. Aurbach:
Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid.
JAMA 174: 459, 1960
3. BERMUDEZ, F., M.I. Surks, J.H. Oppenheimer:
High incidence of decreased serum triiodothyronine
concentration in patients with nonthyroid disease.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41: 27-40, 1975
4. BIRSACK, H.J.:
Therapie der blanden Struma mit Schilddrüsenhormon.
Dtsch. med. Wschr. 107, Nr. 5, 1982
5. BLACKBRUN, C.M., F.R. Jr. Keating:
Comparative effectiveness of daily doses of l-triio-
dothyronine or l-thyroxine in the myxedema.
J. Clin. Invest. 33: 918, 1954
6. BÜRNER, W., Chr. Reiners:
Nuklearmedizinische Lokalisationsdiagnostik der eu-
thyreoten (blander) Struma.
Therapiewoche 31, 1575-1591, 1981
7. BÜRNER, W., Chr. Reiners:
Die Nachsorge des Schilddrüsenmalignoms. In: Neue
Aspekte in Diagnostik und Therapie des Schilddrüsen-
malignoms.
Hsg.: H.J. Biersack, C. Winkler und B. Beysel
Schattauer Verlag Stuttgart, 1982

8. BRAVERMAN, L.E., S.H. Ingbar:
Effects of norethandrolone on the transport in
serum and peripheral turnover of thyroxine.
J. Clin. Endocrin. 27 (1967) 389
9. BRAVERMAN, L.E., S.H. Ingbar, K. Sterling:
Conversion of T_4 to T_3 in athyreotic human subjects.
J. Clin. Invest. 49 (1970) 855
10. BURR, W.A., R.S. Griffiths, E.G. Black, R. Hoffenberg,
M. Meinhold, K.W. Wenzel:
Serum triiodothyronine and reverse triiodothyronine
concentrations after surgical operations.
Lancet 1975/II, 1277
11. CHOPRA, I.J.:
A radioimmunoassay for measurement of thyroxine in
unextracted serum.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 938-947, 1972
12. CHOPRA, I.J.:
An assessment of daily production and significance
of thyroidal, 3,3',5-triiodothyronine (reverse T_3)
in man.
J. Clin. Invest. 58: 32, 1976
13. CHOPRA, I.J.:
A study of extrathyroidal conversion of thyroxine
(T_4) to 3,5,3'-triiodothyronine (T_3) in vitro.
Endocrinology 101: 453, 1977
14. CHUNG, S.J., van Middlesworth, L.:
Absorption of thyroxine from the intestine of rats.
Am. J. Physiol. 212: 97-100, 1967

15. CLOSSON, R. & C. Kikugawa:
Noncompliance varies with drug class.
Hospitals 49, 89, 1975
16. DEVLIN, W.F., N.R. Stephenson:
The chemical determination of liothyronine and
thyroxine in enzymatic hydrolysates of pork thyroid.
J. Pharm. Pharmacol. 14, 597 (1962)
17. DOEPP, M., S.E. Grebe, B. Sutedja:
Eine Methode zur besseren Dosierung von L-Thyroxin
in der Suppressionstherapie der Schilddrüse.
Therapiewoche 28, 1000-1006 (1978)
18. DUICK, D.S., R.B. Stein, D.W. Warren & J.T. Nicolff:
The significance of partial suppressibility of
serum thyroxine by triiodothyronine administration
in euthyroid man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41: 229, 1975
19. EMRICH, D.:
Die medikamentöse Therapie der euthyreoten Struma.
Dtsch. med. Wschr. 105, 570-574, 1980
20. EMRICH, D.:
Ergebnisse der Therapie mit Schilddrüsenhormon.
Therapiewoche 31, 1641-1649, 1981
21. EVERED, D., E.T. Young, B.J. Ormston, R. Menzies, P.A.
Smith, R.Hall:
Treatment of hypothyroidism: A reappraisal of thy-
roxine therapy.
Brit. med. J. 3, 131, 1973
- 21a. FALLON, M.D., Perry III, H.M., Bergfeld, M., Droke, D.,
Teitelbaum, St.C., Avéoli, L.V.:
Exogenous hyperthyroidism with osteoporosis.
Arch. Intern Med., Vol. 143, 1983

22. GILES, A.F.:
An improved method for radioimmunoassay of free-thyroxine in serum dialysates.
Clinical Endocrinology 16, 101-105, 1982
23. HAYS, M.T.:
Absorption of oral thyroxine in man.
J. Clin. Endocr. 28: 749-776, 1968
24. HAYS, M.T.:
Absorption of triiodothyronine in man.
J. Clin. Endocr. 30: 675-677, 1970
25. HENGST, W., H. Fasshauer:
Erfolge der Strumaverkleinerungsbehandlung.
NucCompact 11: 87, 1980
26. HENGST, W.:
Zur Therapie der blanden Struma.
S.M. 4, Heft 1, 1981
27. HERRMANN, G.:
Blande Struma: Basis der Therapie in der Behandlung mit Schilddrüsenhormonen.
Mod. Med. 6, 1511 (1978)
28. HERRMANN, J.M. & E. Gaus:
Die klinische Bedeutung der Compliance.
Schw. med. Wschr. 11, 1998-2005, 1981
29. HESSE, V., H. Lautenbach & W. Stoll:
Die hypothyreote Struma in der Pubertät unter Therapie mit T_3/T_4 -Kombinationspräparaten.
Dtsch. med. Wschr. 102, 1412-1414, 1977

30. HOFF, H.-G., K. Hackenberg, D. Reinwein:
Auswirkungen eines 2-mg-Thyroxin-Bolus auf die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse.
Dtsch. med. Wschr. 104, 1342-1346, 1979
31. HÖFFKEN, B., R. Ködding, A. von zur Mühlen, R. Hehrmann, J. Jüppner, R.D. Hesch:
Biochemical aspects of monodeiodination of thyroxine. In: Schilddrüse 1975.
Hsg.: J. Herrmann, H.L. Krüskemper, B. Weinheimer
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1977
32. HOFFMAN, D.P., M.I. Surks, J.H. Oppenheimer, E.D. Weitzman:
Response of thyrotropin releasing hormone: An objective criterion for the adequacy thyrotropin suppression therapy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 892, 1977
33. HÜFNER, M., M. Grussendorf, M. Knöpfle:
Die direkte Messung von Reverse T_3 (rT_3) im menschlichen Serum. In: Schilddrüse 1975.
Hsg. J. Herrmann, H.L. Krüskemper, B. Weinheimer
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1977
34. HÜFNER, M. & G. Konrad:
Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Schilddrüsen-Achse bei der blanden Struma.
Therapiewoche 31, 1511-1520 (1981)
35. INGBAR, S.H. & K.A. Woeber:
Diseases of the thyroid. In: Harrison's Principles of Internal Medicine
Hsg.: K.J. Isselbacher, R.D. Adams, E. Braunwald, R.G. Pertersdorf, J.D. Wilson
Ninth Edition 1980
Mc Graw-Hill Kogakusha, LTD, Tokyo, Japan

36. INGBAR, J.C., M. Borges, S. Iflah, R.E. Kleinmann, L.E. Braverman, S.H. Ingbar:
Elevated serum thyroxine concentration in patients receiving "replacement" doses of levothyroxine.
J. Endocrinol. Invest. 5: 77, 1982
37. JOHANSEN, K., J.M. Hansen, H. Perrild, L. Skovsted, J.P. Kampmann:
The effect of suppressive therapy of nontoxic diffuse goiter on serum levels of thyroxine, 3,5,3'-triiodothyronine and 3,3',5'-triiodothyronine.
Acta. med. Scand. Suppl. 624: 25-30, 1979
38. KIPNOWSKI, J., D. Klingmüller:
Suppressive Behandlung euthyreoter Struma-Patienten unter besonderer Berücksichtigung des Compliance-Verhaltens.
Dtsch. med. Wschr. 107, Nr. 11, 1982
39. KIRSTAEDTER, H.-J.:
Differentialdiagnose der Schilddrüsenzytologie.
In: Schilddrüse 1973
Hsg.: H. Schleusener und B. Weinheimer
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974
40. KOHLER, H., W. Opl, A. von Mühlenen, H. Bürgi, H. Studer, B.J. Ormston & R. Hall:
Failure of TSH radioimmunoassay to constinently detect mild TSH mediated thyroid stimulation.
Clin. Endocrin. 2: 327-332, 1973
41. KOUTRAS, D.A., G.D. Piperinos, J. Nanas, J. Sfontouris, A. Souvatzoglou:
Different sensitivity of the ^{131}I uptake and the TRH test during thyroxine treatment of nontoxic goiter.
J. Clin. Endocr. Metab. 47: 97, 1978

42. KOUTRAS, D.A., J. Malamitsi, A. Souvatzoglou, G.D. Piperinos, D.P. Livadas et al.:
Relative ineffectiveness of exogenous triiodothyronine as a thyroid suppressive agent.
J. Endocr. Invest. 4: 343, 1981
43. KRUGMAN, L.G., J.M. Hershman:
TRH test as an index of suppression compared with the thyroid radioiodine uptake in euthyroid goitrous patients treated with thyroxine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 78, 1978
44. KRÜSKEMPER, H.L., K.D. Morgner:
Einfluß von D-Thyroxine auf das PB ^{127}J im Serum.
Acta Endocrinol. 61: 359-368, 1969
45. LARSEN, P.R., T.E. Dick, B.P. Markovitz, M.M. Kaplan, T.G. Gart:
Inhibition of intrapituitary thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion prevents the acute suppression of thyrotropin release thyroxine in hypothyroid rats.
J. Clin. Invest. 64: 117, 1979
46. LARSEN, P.R.:
Thyroid-pituitary interaction
Feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones.
The New Eng. J. of Med. Vol. 306, No. 1, 1982
47. MAEDA, M., N. Kuzuya, Y. Masuyama, Y. Imai, H. Ikeda, H. Uchimura, F. Mtasuzaki, L.F. Kumagai, S. Nagataki:
Changes in serum triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin during treatment with thyroxine in severe primary hypothyroidism.
J. Clin. Endocr. 43, 10, 1976

48. MAHLSTEDT, J., U. Schmidt, B. Göbel, J. Joseph:
Untersuchung zum szintigraphischen Erscheinungsbild
"kalter" autonomer Adenome der Schilddrüse mit Hilfe
prozeßrechnergesteuerter Datenverarbeitung.
Strahlentherapie 74, 496, 1975
49. MIDGLEY, J.E.M., T.A. Wilkins, A.F. Giles:
Freies Thyroxin in Serum bei thyroxintherapierten
Patienten.
NucCompact 12 (1981): 106
50. MITSUMA, T., J. Colucci, L. Shenkman, C.S. Hollander:
Rapid simultaneous radioimmunoassay for triiodo-
thyronine and thyroxine unextracted serum.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 2107, 1972
51. MOSEKILDE, L., F. Melsen, J.P. Bagger, O. Myhre-Jensen,
N. Schwartz Sorensen:
Bone changes in hyperthyroidism: Interrelation-
ships between bone morphometry, thyroid function
and calcium-phosphorus metabolism.
Acta Endocrinologica 85: 515-525, 1977
52. MÜHLEN, von zur A.:
Zentrum und Schilddrüsenfunktion. In: Schilddrüse
1973
Hsg. H. Schleusener und B. Weinheimer
George Thieme Verlag Stuttgart, 1974
53. MURPHY, B.E.P. & C.J. Patte:
Determination of thyroxine utilizing the property
of protein binding.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 24: 187, 1964

54. ODDIE, T.H., A.D. Fischer, D. Epperson:
Effect of exogenous thyroxine on thyroid accumulation and secretion in euthyroid subjects.
J. Clin. Endocrinology, 25, 1196-1206, 1965
55. OPPENHEIMER, J.H. D. Koerner, H.L. Schwartz, M.I. Surks:
Specific nuclear triiodothyronine binding sites in rat liver and kidney.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 330, 1972
56. OPPENHEIMER, J.H., H.L. Schwartz, D.H. Koerner, M.I. Surks:
Nuclear receptor sites for T_3 in rat liver.
J. Clin. Invest. 52, 62a, 1973
57. OPPENHEIMER, J.H., E. Silva, H.L. Schwartz, M.I. Surks:
Stimulation of hepatic mitochondrial-glycero-phosphate dehydrogenase and malic enzyme by l-triiodothyroxine.
J. Clin. Invest. 59, 517, 1977
58. OPPENHEIMER, J.H.:
Thyroid hormone action at the cellular level.
Science, 203: 971-979, 1979
59. ORMSTON, B.J., R. Garry, R.J. Cryer, G.M. Besser, R. Hall:
TRH as a thyroid function test.
Lancet II, 10, 1971
60. OTSUKI, M., H. Mori, S. Baba, N. Hiroshige:
Effect of synthetic thyrotropin-releasing factor on pituitary TSH secretion in normal subjects and patients with hypothalamic-pituitary-disorders.
Acta Endocrinol. (Kbh) 3, 233, 1973

61. PATEL, Y.C., F.P. Alford, G.H. Burger:
The 24-hour plasma thyrotropin profil.
Clin. Sci. 43: 71, 1972
62. PERRILD, H., J.M. Hansen, I. Hegedüs, L. Rytten, B. Holm,
E. Grundtofte & K. Johansen:
Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse
non-toxic goiter evaluated by ultrasonic scanning.
Acta Endocrinologica 100: 382-387, 1982
63. PFANNENSTIEL, P.:
Moderne Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen.
Ber. Ges. Inn. Med. 10 (1976)
64. PFANNENSTIEL, P., W. Börner, M. Droese, D. Emrich, F. Er-
hardt, K. Hachenberg, H.G. Heinze, J. Herrmann,
H.L. Krüskemper, A. von zur Mühlen, E. Oberhausen,
D. Reinwein, K.H. Rudorff, H. Schatz, H. Schleuse-
ner, P.C. Scriba, K.-W. Wenzel:
Methoden und ihr stufenweiser Einsatz in der Diagno-
stik von Schilddrüsenerkrankungen.
Internist. Welt, 2, 99, 1979
65. PFANNENSTIEL, P.:
Prinzipien der Behandlung mit Schilddrüsenhormon.
Münch. med. Wschr. 122, Nr. 26, 1980
66. PFANNENSTIEL, P.:
Diagnose der blanden Struma.
Der Nuklearmediziner 3/3, 183, 1980
67. PFANNENSTIEL, P.:
Medikamentöse Strumatherapie - rational oder irra-
tional?
Therapiewoche 31, 1650, 1981

68. PICKARDT, C.R., K. Horn, P.C. Scriba:
Moderne Aspekte der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik
- Serum T_3 -Spiegel und TRH-Stimulationstest mit radioimmunologischer TSH-Bestimmung.
Internist (Berl.) 13, 133, 1972
69. PICKARDT, C.R., F. Erhardt, K. Horn, P.C. Scriba:
Kontrolle der Schilddrüsenhormon-Behandlung der
blanden Struma durch Bestimmung der Serum-TSH-
Spiegel nach TRH-Belastung.
Klin. Wschr. 50, 1138 (1972)
70. PICKARDT, C.R., F. Erhardt, K. Horn, P. Lehnert, P.C.
Scriba:
Therapeutische Suppression der TSH-Sekretion bei
der blanden Struma, Rezidivstruma und zur Rezidiv-
prophylaxe nach Strumaresektion.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 80, 1352 (1974)
71. PILEGGI, V.J., O.J. Golup, N.D. Lee:
Determination of thyroxine and triiodothyronine in
commercial preparations of desiccated thyroid and
thyroid extract.
J. Clin. Endocr. 25, 949 (1965)
72. RAWSON, R.W., J.E. Rall, O.H. Pearson, J. Robbins, H.F.
Poppel, C.D. West:
L-triiodothyronine versus l-thyroxine. A comparison
of their metabolic effects in human myxedema.
Am. J. Med. Sci. 226: 405, 1953
73. REINWEIN, D.:
Blande Struma.
Dtsch. med. Wschr. 106, Nr. 38, 1981

74. REINWEIN, D.:

Therapie der blanden Struma mit Schilddrüsenhormonen.

Dtsch. med. Wschr. 107, Nr. 5, 1982

75. ROCKART, J.F., B.P. Hofmann:

Physician and patient behavior under different scheduling systems in a hospital outpatient department.

Med. Care 7, 463 (1969)

76. ROSENBAUM, R.L., U.S. Barzel:

Levothyroxine replacement dose for primary hypothyroidism decreases with age.

Annals of Internal Medicine 96: 53-55, 1982

77. ROTHENBUCHNER, G., J. Brink, U. Loos, S. Raptis, E.F. Pfeiffer:

Die TSH-Bestimmung, der empfindlichste Parameter in der Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen.

Therapiew. 26, 2105 (1976)

78. RUDORFF, K.-H., U. Fahrenkrog, K. Janke:

Schilddrüsenerkrankungen im Alter.

Fortschr. Med. 99 Jg., Nr. 42 (1981)

79. RUPPERT, G., K. Wagner, E. Moll, C. Reiners, K. Seybold, W. Börner:

Vergleich von RIA und CPBA zur Thyroxin-Bestimmung im Serum. In: Schilddrüse 1975

Hsg.: J. Herrmann, K.L. Krüskemper und B. Weinheimer

Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1977

80. SALMON, D., M. Rendell, J. Williams, C. Smith, D.A. Ross,
J.M. Waud, J.E. Howard:
"Chemical hyperthyroidism". Serum triiodothyronine
levels in clinically euthyroid individuals treated
with levothyroxine.
Arch. Intern. Med., Vol. 142, 1982
81. SABERI, M., R.D. Utiger:
Serum thyroid hormone and thyrotropin concentrations
during thyroxine and triiodothyronine therapy.
J. Clin. Endocr. 39, 923 (1974)
82. SAWIN, D., J.M. Hershman, I.J. Chopra:
The comparative effect of T_4 and T_3 on the TSH
response to TRH in young adult man.
J. Clin. Endocr. 44, 273 (1977)
83. SCHMIDT, K.J., G. Rothenbuchner, H.H. Reiser, K. Diehl,
H. Schuster, K. Lagemann, U. Herzberg:
Die blande Struma.
Therapiewoche 30, 4201-4215 (1980)
84. SCHMIDT, K.J., G. Rothenbuchner, H.H. Reiser, K. Diehl,
H. Schuster:
Die kausale Therapie der primär-blanden Struma mit
L-Thyroxin.
Dtsch. med. Wschr. 105, 1015-1018, 1980
85. SILVA, J.E., R.P. Larsen:
Contributions of plasma triiodothyronine and local
thyroxine monodeiodination to triiodothyronine to
nuclear triiodothyronine receptor saturation in pi-
uitary, liver and kidney of hypothyroid rats.
J. Clin. Invest. 61: 1247, 1978

86. SHIMADOKA, K., J.E. Sokal:
Suppressive therapy of nontoxic goiter.
Am. J. Med. 57: 576, 1974
87. SNYDER, P.J., R.D. Utiger:
Response to thyrotropin releasing hormon (TRH) in
normal man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34: 380, 1972
88. SQUIRE, C.R., T.M.D. Gimlette:
Assessment of optimal l-thyroxine replacement dose
by the TRH test.
Ann. Clin. Biochem. 1982, 19: 26-28
89. SURKS, M.I., J.H. Oppenheimer:
Composition of nonextractable radioactivity formed
after injection of labeled l-thyroxine and 3,5,3'-
triiodothyronine in rats.
Endocrinology 87: 567-575, 1970
90. SURKS, M.I., A.R. Schadlow, J.H. Oppenheimer:
A new radioimmunoassay for plasma: Measurements in
thyroid disease and in patients maintained on
hormonal replacement.
J. Clin. Invest, 51: 3104-3113, 1972
91. SURKS, M.I., A.R. Schadlow, J.M. Stock, J.H. Oppenheimer:
Determination of iodothyronine absorption and con-
version of l-thyroxine (T_4) to l-triiodothyronine
(T_3) using turnover rate techniques.
J. Clin. Invest. 52: 805, 1973
92. STAUB, J.J., M. Hauenstein, R. Gräni, E. Genssenjäger:
Präklinische Hypothyreose.
Dtsch. med. wschr. 107, 1787-1790, 1982

93. STERLING, K.:
Diagnosis and treatment of thyroid diseases.
by CRC Press, Inc. 1975
18901 Cranwood Parkway, Cleveland, Ohio 44128
94. STOCK, J.M., M.J. Surks, J.H. Oppenheimer:
Replacement dosage of l-thyroxine in hypothyroidism:
A re-evaluation.
N. Engl. J.M. 290: 529. 1974
95. STUDER, H., Hunziker, H.R., Ruchti, C.:
Morphologic and funktional substrate of thyrotoxi-
cosis caused by nodular goiters.
Am. J. Med. 65: 227, 1978
96. STUDER, H.:
A fresh look at an old thyroid disease: Euthyroid
and hyperthyroid goiter.
J. Endocr. Invest. 5: 57, 1982
97. VAGENAKIS, A.G., L.E. Braverman, F. Azizi, G.I. Portnay,
S.H. Ingbar:
Recovery of pituitary thyrotropic function after
withdrawal of prolonged thyroid-suppression therapy.
New Engl. J. Med. 293: 681, 1975
98. VAN MIDDLESWORTH, L.:
Thyroxine accumulation in thyroids of hypophysec-
tomized rats.
Endocrinology 84: 375, 1969
99. WENZEL, K.W., H. Meinhold, M. Herpich, F. Adlkofer & H.
Schleusener:
TRH-Stimulationstest mit alters- und geschlechts-
abhängigem TSH-Anstieg bei Normalpersonen.
Klin. Wschr. 52: 722-727, 1974

100. WENZEL, K.-W.:

Konversion von Thyroxin zu Trijodthyronin. In:
Schilddrüse 1973

Hsg.: H. Schleusener und B. Weinheimer
Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974

101. WENZEL, K.-W., M. Meinhold, K. Deff:

Neue Aspekte der Behandlung mit Schilddrüsenhormo-
nen: Serum-Trijodthyronin unter Substitutionsthe-
rapie.

Dtsch. med. Wschr. 99, 705 (1974)

102. WENZEL, K.W., H. Meinhold:

Evidence of lower toxicity during thyroxine sup-
pression after a single 3-mg l-thyroxine dose.
Comparison of the classical l-triiodothyronine test
for thyroid suppressibility.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 38: 890, 1974

103. WENZEL, K.-W., H. Meinhold, M. Raffenberg, F. Adlkofen,
H. Schleusener:

Classification of hypothyroidism in evaluating pa-
tients after radioiodine therapy by serum cholester-
ol, T_3 -uptake, total T_4 , FT_4 -index, basal TSH and
TRH test.

Europ. J. clin. Invest. 4, 141-148, 1974

104. WENZEL, K.-W., H. Meinhold, H. Schleusener:

Different effects of oral doses of triiodothyronine
or thyroxine on the inhibition of thyrotropin releas-
ing hormone (TRH) mediated thyrothrophin (TSH)
response in man.

Acta Endocr. 80, 42 (1975)

105. WENZEL, K.-W., H.E. Kirschsieper:
Aspects of the absorption of oral l-thyroxine in
normal man.
Metabolism, 26, 1 (1977)
106. WENZEL, K.-W.:
Behandlung mit Schilddrüsenhormonen.
Therapiewoche 28, 5084, 1978
107. WENZEL, K.-W.:
Heutiger Erkenntnisstand bei der Behandlung mit
Schilddrüsenhormonen.
DBÄ, 2/1978
108. WENZEL, K.-W.:
Der TRH-Test zur rationellen und rationalen Schild-
drüsendiagnostik.
Dtsch. med. Wschr. 104 (1979), 229
109. WÖHLER, J., H.G. Heinze, C.R. Pickardt, F. Erhardt, P.C.
Scriba:
Eine neue risikolose Methode zur Diagnostik dekom-
pensierter autonomer Adenome der Schilddrüse.
Dtsch. med. Wschr. 99: 1240, 1974
110. ZECHMANN, W., H. Fill, G. Riccabona, L. Obendorf:
Resorption und Pharmakokenetik großer Dosen von L-
Thyroxin beim Menschen.
Wien, klin. Wschr. 87, 751, 1975

L E B E N S L A U F

Ursela Alma Elisabeth Neumann

4.7.1948	geb. in Donsbach / Dillkreis
April 1955	Volksschule Donsbach
1957-1959	Volksschule I Dillenburg
1959-1965	Realschule Dillenburg
1965	Erlangung der sog. "Mittleren Reife"
1965-1966	Frauenfachschule I Gießen
1966-1969	Krankenpflegeschule der Diakonissen- anstalt in Frankfurt/M.
1969-1970	Krankenschwester in der op. Intensiv- pflege des Klinikum Steglitz der FU Berlin
1970-1971	Weiterbildung zur Operations-Schwester an der FU Berlin
1971-1972	Tätigkeit als Operations-Schwester im Klinikum Steglitz / FU Berlin
1972-1974	Berlin-Kolleg, Institut zur Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
Dez. 1974	Abitur
SS 75 - SS 82	Studium der Medizin an der FU Berlin
Juni 1982	Approbation als Ärztin

